

Nicht-chromosomale
Dysmorphiesyndrome:
Das Cornelia-de-Lange Syndrom

Irina Lämmer-Skarke

Disbui. München
1988

Aus der Kinderpoliklinik der Universität München
Vorstand Prof. Dr. med. H. Spiess
Abteilung für pädiatrische Genetik und Pränatale Diagnostik
Leiter Prof. Dr. med. J.-D. Murken

Nicht-chromosomale Dysmorphiesyndrome:
Das Cornelia-de-Lange Syndrom

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Irina Lämmer-Skarke
aus
München

München 1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. S. Stengel-Rutkowski

Mitberichterstatter: Prof. Dr. J. Murken
Prof. Dr. H. Cleve

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 04. 02. 1988

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung
2. Literatur zum Thema
 - 2.1. Allgemeine Begriffsdefinitionen
 - 2.1.1. Dysmorphiezeichen
 - 2.1.2. Syndrom
 - 2.1.3. Dysmorphiesyndrom
 - 2.2. allgemeine genetische Beratungsgrundlagen
 - 2.2.1. chromosomal bedingte Dysmorphiesyndrome
 - 2.2.2. nicht-chromosomal bedingte Dysmorphie-syndrome
 - 2.2.2.1. dominanter Erbgang
 - 2.2.2.2. rezessiver Erbgang
 - 2.2.2.3. polygene/multifaktorielle Ätiologie
 - 2.2.2.4. exogene Faktoren
 - 2.2.2.5. genetisch unsichere Dysmorphiesyndrome
 - 2.3. Historische Aspekte
 - 2.4. Das Krankheitsbild
 - 2.4.1. Angaben über Schwangerschaft, Geburt und Neugeborenenperiode
 - 2.4.2. Syndrombeschreibungen
 - 2.4.2.1. Craniofacies
 - 2.4.2.2. Körperstamm und Organfehlbildungen
 - 2.4.2.3. Extremitäten
 - 2.4.2.4. Integument
 - 2.4.3. Laborbefunde
 - 2.4.4. Dermatoglyphen
 - 2.4.5. neurologische Befunde und psychomotorische Entwicklung
 - 2.5. Ätiologie
 - 2.5.1. Hinweise auf Chromosomenaberrationen
 - 2.5.2. monogener/polygener Vererbungsmodus

- 3. Problematik
- 4. Material und Methodik
 - 4.1. Literatursuche, eigene Fälle
 - 4.2. Auswertungsmethode
 - 4.2.1. Gesichtsdysmorphien
 - 4.2.2. Dysmorphien des Stammes und der Extremitäten
 - 4.2.3. Merkmalskatalog
 - 4.2.4. Dermatoglyphen
 - 4.2.5. Stammbäume
- 5. Ergebnisse
 - 5.1. Symptomenspektrum
 - 5.1.1. Schwangerschaft, Geburt und Neugeborenenperiode
 - 5.1.2. Entwicklung, Krankengeschichte
 - 5.1.3. Craniofacies
 - 5.1.3.1. Kopf allgemein
 - 5.1.3.2. Augenregion/Sehfunktion
 - 5.1.3.3. Nasenregion
 - 5.1.3.4. Mundregion
 - 5.1.3.5. Ohrregion / Hörfunktion
 - 5.1.3.6. Photometrieprofil
 - 5.1.4. Stamm
 - 5.1.4.1. Hals
 - 5.1.4.2. Thorax und Wirbelsäule
 - 5.1.4.3. Abdomen und Becken
 - 5.1.4.4. Genitale
 - 5.1.5. Extremitäten
 - 5.1.5.1. obere Extremitäten
 - 5.1.5.2. untere Extremitäten
 - 5.1.6. Integument
 - 5.1.7. Dermatoglyphen
 - 5.1.8. Laborbefunde

- 5.1.9. Zusammenfassung der neudefinierten und verworfenen Merkmale nach der Literaturanalyse
- 5.1.10. Syndromspezifische Merkmale
- 5.2. Genetik
- 5.2.1. Chromosomenaberrationen
- 5.2.2. Stammbaumbelastungen
6. Diskussion
- 6.1. Problem der Namensbezeichnung:
Brachmann-de-Lange Syndrom oder
Cornelia-de-Lange Syndrom
- 6.2. Syndromdiagnostik durch Phänotypanalyse
- 6.2.1. Fall R.A., * 1967, weiblich
- 6.2.2. Fall Pf.A., * 1979, weiblich
- 6.2.3. Fall St.A., * 1975, männlich
- 6.2.4. Fall M.C., * 1981, männlich
- 6.2.5. Fall SC.Wo., * 1985, männlich
- 6.2.6. Sicherheit der Zuordnung der eigenen
5 Fälle zum C.d.L. Syndrom
- 6.2.7. Zusammenfassung der Patientenmerkmale
mit Wertung ihrer Syndromspezifität
- 6.3. Hinweise auf genetische Ätiologie
- 6.3.1. Hinweise auf autosomal-dominanten Erbgang
- 6.3.2. Hinweise auf autosomal-rezessiven Erbgang
- 6.3.3. Zwillingsbefunde
- 6.3.4. Multifaktorielle/polygene Ätiologie
- 6.4. Entwicklungsprognose
- 6.5. Phänotypische Abgrenzung der partiellen
Trisomie 3q vom C.d.L. Syndrom
- 6.6. Genetische Beratung
- 6.6.1. Prognose
- 6.6.2. Wiederholungsrisiko
7. Zusammenfassung
8. Literatur

1. EINLEITUNG

Dysmorphiesyndrome sind Krankheitsbilder, die durch ein auffälliges Erscheinungsbild gekennzeichnet sind, das Hinweis auf eine genetische Ätiologie und damit ein mögliches Wiederholungsrisiko in den betroffenen Familien geben kann.

Man unterscheidet diesbezüglich zwei Gruppen:

- die chromosomal bedingten Dysmorphiesyndrome, deren Ursache in einer numerischen oder strukturellen Chromosomenaberration zu suchen ist, was zu einer Überzahl oder zu einem Verlust von Chromosomen oder Chromosomensegmenten führt
- die nichtchromosomal bedingten Dysmorphiesyndrome, deren Ursache in einem submikroskopisch kleinen Gendefekt liegen kann.

Zu der letzten Gruppe gehört vermutlich das Cornelia de Lange Syndrom.

Um eine Übersicht über dieses Syndrom zu erlangen, wurden alle erreichbaren Artikel, veröffentlicht in einem Zeitraum zwischen 1916 und 1983, sowie 5 Syndrompatienten der eigenen Arbeitsgruppe analysiert. Da für die Diagnosesicherung bei diesem Krankheitsbild keine charakteristischen Laborparameter zur Verfügung stehen, kommt der Phänotypanalyse eine besondere Bedeutung zu. Die in der Literatur vorhandenen Beschreibungen sind jedoch uneinheitlich, und beruhen insbesondere was die charakteristischen Gesichtsdysmorphien betrifft nicht auf einer exakten Terminologie.

Aufgabe dieser Arbeit war es, durch eine systematische Literaturanalyse umfassende Kenntnisse über das Symptomenspektrum dieses Krankheitsbildes zu erlangen, die als Grundlage für die Phänotypdiagnostik herangezogen werden können, sowie Beratungsg Grundlagen über Prognose und genetisches Wiederholungsrisiko zu erarbeiten.

Methodisch wurde hierbei eine systematische, anthropologisch orientierte Merkmalserfassung angewandt, die bei der Beurteilung der charakteristischen Gesichtsdysmorphien auch anthropometrische Verfahren einschließt.

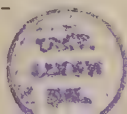
2. Literatur zum Thema

2.1. Allgemeine Begriffsdefinitionen

2.1.1. Dysmorphiezeichen

Die genaue Definition des Begriffs Dysmorphie , sowie eine Abgrenzung zu Fehlbildung und Dysplasie gestaltet sich schwierig. Eine internationale Kommission einigte sich im Jahre 1975 darüber, Fehlbildungen (größere Anomalien) als Folge von fehlenden oder fehlerhaften Entwicklungsschritten in der Morphogenese zu beschreiben. Dysplasie kann als ein Unterbegriff des Oberbegriffs Fehlbildungen bezeichnet werden: eine Dysplasie ist eine isolierte Differenzierungsstörung eines Organs oder eines Gewebes (Neuhäuser, Opitz 1975). Häufig bilden isolierte, in bestimmten Kombinationen auftretende Dysplasien ein Krankheitsbild, z.B. Oculo-dento-digitale Dysplasie.

Auch Dysmorphiezeichen (kleinere Anomalien) sind dem Oberbegriff Fehlbildungen unterzuordnen. Dysmorphiezeichen sind kleinere Abweichungen vom normalen Erscheinungsbild, denen einzeln kein pathologischer Wert zukommt (Stengel-Rutkowski in Murken und Cleve 1979). Ein einzelnes Dysmorphiezeichen kann sowohl im Rahmen der Variabilität des Phänotyps der Normalbevölkerung vorkommen, als auch bei mehreren Syndromen vertreten sein. Erst die Kombination mehrerer bestimmter Dysmorphiezeichen ergibt das charakteristische seltsame Aussehen eines Syndrompatienten. Dysmorphiezeichen sind auf keine Körperregion beschränkt, man findet sie jedoch vorwiegend im Gesicht, sowie an Händen und Füßen. Meist sind sie weichteilig bedingt; Röntgenaufnahmen ermöglichen jedoch auch den Nachweis von Dysmorphien im Skelettsystem.



2.1.2. Syndrom

Die Diskussion über die genaue Definition des Begriffs "Syndrom" ist zur Zeit noch nicht abgeschlossen.

Cornelia de Lange hat in ihrer Erstbeschreibung im Jahre 1933 über das Cornelia-de-Lange Syndrom wörtlich geschrieben: "Il est tellement difficile de bien dénommer le type de dégénération ("multiple Abartungen" nach Pfaundler) que je veux décrire". Die heute wohl am meisten gebrauchte Definition ist die von Neuhäuser und Opitz aus dem Jahre 1975. Sie definieren den Begriff Syndrom als eine überzufällige, regelhafte Kombination verschiedener Krankheitszeichen und/oder Anomalien als Folge einer gemeinsamen Ursache. Damit unterscheiden sie von dem Begriff "Symptomenkomplex", bei dem eine gemeinsame Ursache nicht ersichtlich ist. Weiter schreiben Neuhäuser und Opitz, daß das Vorhandensein eines echten Syndroms umso wahrscheinlicher ist, je mehr Anomalien miteinander in Kombination auftreten und je seltener sie in der Normalbevölkerung vorkommen. Es soll hier jedoch betont werden, daß sich eine gemeinsame Ursache oft nicht nachweisen läßt, obwohl sie vermutet wird.

2.1.3. Dysmorphiesyndrom

Dysmorphiesyndrome sind Krankheitsbilder, die durch eine auffällige Ausprägung der Körperformen charakterisiert sind (Gegensatz zur normalen Ausprägung der Körpermorphe: Eumorphie). Häufig gehen sie, wie beim C.d.L.Syndrom, mit einer Retardierung der körperlichen und geistigen Entwicklung einher. Sie weisen immer auf die Möglichkeit einer genetischen Ätiologie und damit eines erhöhten Risikos in den betroffenen Familien hin.

Ihre exakte Diagnose ist eine notwendige Voraussetzung für die genetische Beratung.

2.2. allgemeine genetische Beratungsgrundlagen

2.2.1. chromosomal bedingte Dysmorphiesyndrome

Bei den chromosomal bedingten Dysmorphiesyndromen unterscheidet man zwischen numerischen und strukturellen Chromosomenaberrationen. Beide können zur Überzahl oder zum Verlust ganzer Chromosomen oder Chromosomensegmente führen. Numerische Chromosomenaberrationen entstehen als Folge von Chromosomenfehlverteilungen (Nondisjunktion) während der meiotischen Keimzellenreifung eines der Eltern; sie sind meist Neumutationen, zum Beispiel Trisomie 21, Karyotyp 47, XX, +21. Strukturelle Chromosomenaberrationen entstehen als Folge von Chromosomenbrüchen wahrscheinlich während des Crossing over bei der elterlichen Gametogenese; sie können bei einem Patienten neu entstanden oder ererbt sein. Sie können balanciert vorliegen und keinerlei Symptome zur Folge haben, aber auch unbalanciert vorliegen und ein Dysmorphiesyndrom zur Folge haben. Für die genetische Beratung ist wichtig, Träger balancierter Chromosomenaberrationen zu erkennen, um über das Risiko einer unbalancierten Weitervererbung aufzuklären.

2.2.2. nicht-chromosomal bedingte, monogene Dysmorphiesyndrome

Im Gegensatz zu chromosomal bedingten Dysmorphiesyndromen wird bei monogen bedingten Dysmorphiesyndromen der Defekt eines einzigen Gens zugrunde gelegt. Solche Defekte sind submikroskopisch klein und in den meisten Fällen nur theoretisch, aufgrund von Vererbungsmustern anzunehmen. Nur selten sind Gendefekte laborchemisch nachzuweisen (Stoffwechselanalysen, DNA-Analysen). In vielen Fällen ist der postulierte Gendefekt nur indirekt durch das daraus resultierende Syndrom phänotypisch zu diagnostizieren. Bei monogenen Dysmorphiesyndromen unterscheidet man folgende Vererbungsmuster:

- autosomal / X-chromosomal dominanter Erbgang
- autosomal / X-chromosomal rezessiver Erbgang

Bei anderen Dysmorphiesyndromen sind mehrere Gene ("polygen"), möglicherweise unter Zusammenwirkung mit Umweltfaktoren ("multifaktoriell") als Ursache anzunehmen. Wieder andere Dysmorphiesyndrome haben eine ausschließlich exogene (teratogene) Ätiologie.

Alle im folgenden aufgeführten Vererbungsmuster sind theoretische Denkmodelle, die versuchen, ein beobachtetes Phänomen zu erklären.

2.2.2.1. Dominanter Erbgang

Beim autosomal dominanten Erbgang wird ein Gendefekt angenommen, der bereits im heterozygoten Zustand die Krankheit voll ausprägt; das gesunde Allel reicht nicht, um den Gendefekt zu überdecken. Der heterozygote Anlageträger ist Merkmalsträger. Der Gendefekt kann sich allerdings mit starker Variabilität ausprägen (variable Expressivität) oder auch bei einem Anlageträger nicht ausgeprägt sein (unvollständige Penetranz, Überspringen von Generationen).

Wegen der variablen Expressivität müssen in Familien mit dominanten Krankheitsbildern Mikrostigmata aufgesucht werden, um Stammbaumbelastungen ausschließen oder nachweisen zu können. Probanden beiderlei Geschlechts können die Krankheit aufweisen. Maximal 50 % der Nachkommen von Merkmalsträgern sind erkrankt.

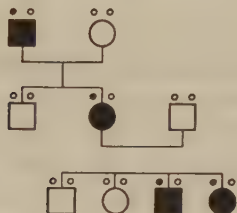


Abb. 1: Schema des autosomal dominanten Erbganges

Beim X-chromosomal dominanten Erbgang ist das defekte Gen auf dem X-Chromosom anzunehmen. Probanden beiderlei Geschlechts können den Gendefekt tragen, die Krankheit ist bei männlichen Probanden jedoch stärker ausgeprägt als bei weiblichen, oftmals bedeutet die Krankheit bei männlichen Probanden einen Letalfaktor. Betroffene Frauen vererben die Krankheit an die Hälfte ihrer Töchter und Söhne weiter; betroffene Männer vererben die Krankheit seltener weiter als Frauen, da sie stärker betroffen sind. Schränkt die Krankheit die Reproduktionsfähigkeit nicht ein, so vererben sie diese an alle Töchter weiter, alle Söhne sind merkmalsfrei.

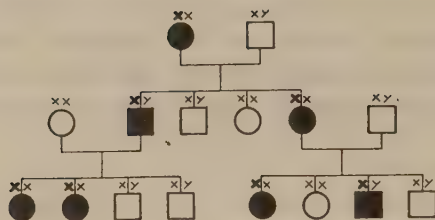


Abb. 2: Schema des X-chromosomal dominanten Erbganges

2.2.2.2. rezessiver Erbgang

Beim autosomal rezessiven Erbgang geht man von der Voraussetzung aus, daß beide Gene der homologen Chromosomen betroffen sind, um die Krankheit auftreten zu lassen, da im heterozygoten Zustand das gesunde Allel das kranke überdeckt. Unter der Annahme eines rezessiven Erbgangs sind beide Eltern eines betroffenen Probanden als heterozygote Anlageträger anzusehen, ebenso wie 2/3 ihrer gesunden Nachkommen.

Als charakteristisch für den rezessiven Erbgang gilt, daß unter den Nachkommen gesunder Eltern Geschwister beiderlei Geschlechts erkrankt sind (25% der Nachkommen). Die Krankheit tritt nicht in der Aszende oder in der kollateralen Verwandtschaft auf (Ausnahme: Inzest). Bei Kindern aus konsanguinen Ehen (Verbindungen) findet sich die Krankheit gehäuft.

2.2.2.3. polygene / multifaktorielle Ätiologie

Bei der polygenen / multifaktoriellen Ätiologie geht man von einer unbestimmten Anzahl prädisponierender Gene aus, die bei Anhäufung aus dem elterlichen Erbgut (Schwellenwerteffekt) eventuell im Zusammenwirken mit exogenen Faktoren (z.B. Nahrung) zur Manifestation des Krankheitsbildes führen. Multifaktoriell bedingte Merkmale folgen deshalb keinem theoretisch ableitbaren Mendelschen Erbgang. Die Wiederholungshäufigkeitsangaben beruhen immer auf empirisch ermittelten Werten aus Stammbaumanalysen. In der Regel kann bei gesunden Eltern von einem empirischen Wiederholungsrisiko unter 5 % ausgegangen werden.

Die multifaktorielle Ätiologie ist für einige isolierte Fehlbildungen als gesichert anzunehmen (LKG-Spalte, Pylorusstenose, Neuralrohrdefekt), für Dysmorphiesyndrome wird sie bisher nur selten in Erwägung gezogen (z.B. Goldenhar-Syndrom).

2.2.2.4. exogene Faktoren

Auch exogene Faktoren können Dysmorphiesyndrome hervorrufen, und somit eine genetische Ursache vortäuschen. Als typisches Beispiel dafür kann die Alkohol-Embryopathie angeführt werden.

2.2.2.5. genetisch unsichere Dysmorphiesyndrome

Hierunter fallen alle Dysmorphiesyndrome, deren Ursache ungeklärt ist. Hier können genetische Faktoren (monogener Erbgang, multifaktorielle Ätiologie) oder exogene Faktoren eine Rolle spielen. Das Cornelia-de-Lange Syndrom ist bisher als ein genetisch unsicheres Syndrom eingestuft. Bei genetisch unsicheren Dysmorphiesyndromen muß soweit die Eltern keine Mikrostigmata aufweisen mit einem maximalen Wiederholungsrisiko von 25 % (für den autosomal rezessiven Erbgang) gerechnet werden.

2.3. Historische Aspekte

Im Dezember 1933 erschien in der medizinischen Zeitschrift "Archives de Médecine des Enfants" ein Artikel unter der Überschrift: Sur un type nouveau de dégénération (Typus Amstelodamensis) von der niederländischen Kinderärztin Cornelia de Lange, in dem sie 2 Kinder mit einem neuartigen Krankheitsbild beschrieb. C. de Lange, geboren im Jahre 1871, gestorben im Jahre 1950, arbeitete zunächst als praktische Ärztin, bevor sie sich auf die Kinderheilkunde und hier speziell auf die Pathologie des Gehirns von Kindern spezialisierte. Für die Beschreibung des von ihr entdeckten Krankheitsbildes wählte sie den Titel Type de Dégénération. Dies ist die Übersetzung des von Pfaundler im Jahre 1922 geprägten Begriffes: Krankheit mit multiplen Abartungen, beziehungsweise Syntropie. Mit dem Zusatz Typus Amstelodamensis folgte Dr. de Lange einer damals üblichen Praktik in der Bakteriologie, die Entdeckung nach der Stadt zu benennen, in der sie erstmals gemacht wurde. Im Jahre 1935 veröffentlichte ihr holländischer Kollege R. Vedder einen ähnlichen Fall. Im Jahre 1938 publizierte C. de Lange einen

dritten Fall und zugleich die Sektionsergebnisse eines der Kinder aus ihrem ersten Artikel, das im Alter von 5 9/12 Jahren verstorben war. Bereits damals erwähnte Cornelia de Lange die außerordentliche Ähnlichkeit der Patienten. Sie schreibt, die Krankenschwestern hätten anfänglich die 3 von ihr beschriebenen Kinder für ein und dasselbe Kind gehalten.

Bis zum Jahr 1962 wurden noch etwa 23 weitere Patienten mit ähnlichen Symptomen in der Literatur beschrieben. Einige Autoren haben hier als Zusatz zum Begriff Typus Amstelodamensis bereits den Namen C. de Langes verwendet.

Erstmals im Jahre 1965 wurde von den Autoren Choo und Bianchi in einem Artikel mit der Beschreibung 4 weiterer Fälle erwähnt, daß bereits im Jahre 1916 von dem deutschen Arzt W. Brachmann ein ähnliches Krankheitsbild unter der Bezeichnung: "Ein Fall von symmetrischer Monodaktylie durch Ulnadefekt mit symmetrischer Flughautbildung in den Ellenbeugen, sowie anderen Abnormitäten (Zwerghaftigkeit, Halsrippen, Behaarung)" veröffentlicht worden war. Opitz et al (1965) schlugen daraufhin vor, den Symptomenkomplex in "Brachmann-de-Lange-Syndrom" umzubenennen (siehe hierzu Diskussion).

In den folgenden Jahren erregte das Syndrom größere Aufmerksamkeit in der Fachwelt, und es wurde weltweit besonders Ende der sechziger und Anfang der siebziger Jahre eine große Anzahl von Patienten beschrieben. Bis heute dürften etwa 300 Fälle veröffentlicht worden sein. Die Nomenklatur ist seit 1965 uneinheitlich. Es erscheinen Artikel unter dem Titel C.d.L. Syndrom, Brachmann-de-Lange-Syndrom und Typus Amstelodamensis-Cornelia-de-Lange Syndrom.

2.4. Das Krankheitsbild

Die Angaben über die Inzidenz des Syndroms in der Bevölkerung schwanken zwischen 1 : 10 000 (Mc Arthur et Edwards , 1967) und 1 : 100 000 (Pearce et Pitt , 1967). Die Werte von Berg et al (1970) mit 1 : 30 000 bis 1 : 60 000 sowie von Beck (1976) mit 1 : 50 000 liegen dazwischen und gründen sich auf sehr große untersuchte Populationen.

Da bis heute die Ätiologie des Cornelia-de-Lange Syndroms ungeklärt ist, stützt sich die Diagnose allein auf phänotypische Besonderheiten. In der Tat ist es erstaunlich, wie groß die Ähnlichkeit mancher Kinder ist, die an dem Syndrom leiden. Problematischer wird es, wenn charakteristische Merkmale vorhanden sind, andere aber fehlen. Man kann davon ausgehen, daß Fälle, bei denen eines oder mehrere der charakteristischen Symptome nicht gefunden wurden, nicht zur Veröffentlichung gelangen, da über die Diagnose Unsicherheit bestand. Ich möchte damit ausdrücken, daß die Literaturfälle zum größten Teil typische Vertreter des Krankheitsbildes (Vollbilder) sind; ihre Diagnose wurde häufig auf den ersten Blick gestellt. Das hat zur Folge, daß viele Autoren eine exakte Beschreibung ihrer Patienten nicht für nötig halten. Entweder werden ohne Systematik einige typische Symptome aufgezählt, oder es wird ganz darauf verzichtet und auf früher veröffentlichte Literatur verwiesen. Andere Autoren, meist Spezialisten eines Fachgebietes, beschäftigen sich nur mit einem ganz speziellen Organ. Die Beschreibung der übrigen Symptome der von ihnen geschilderten Patienten fällt völlig weg. Das hat dazu geführt, daß seltene Symptome / Merkmale, die einmal bei einem Patienten mit Cornelia-de-Lange Syndrom gefunden wurden, in den folgenden Artikeln als typisch für den Symptomenkomplex geschildert werden, obwohl in Wirklichkeit nur ein einziges Kind dieses Merkmal aufwies.

Im folgenden soll eine Übersicht über den Wissensstand aus der Literatur vor Beginn dieser Arbeit gegeben und auf die vor-

handenen Unzulänglichkeiten und Widersprüchlichkeiten hingewiesen werden.

2.4.1. Angaben über Schwangerschaft, Geburt und Neugeborenenperiode

Leider wurde in den meisten Fallbeschreibungen keine pränatale Anamnese erhoben oder zumindest nicht erwähnt. Einige Artikel berichten über Erkrankungen, die während der Schwangerschaft aufgetreten sind. So werden Influenza (Dubois-Dalq, 1964; Hooft et al, 1965; Beer et al, 1968), Gastroenteritis (Nicholson et Goldberg, 1966) sowie eine Rötelnexposition der Mutter (Noe 1964, Silver 1964, Opitz et al 1965) geschildert. Des weiteren werden von mehreren Autoren die Einnahme von Medikamenten, wie z.B. Antidepressiva (Ptacek et al, 1963), Antiemetika (Craig et Luzatti, 1965), Antibiotika (Kurlander et De Myer, 1967) und anderes beschrieben.

Des weiteren sind Röntgenstrahlenexpositionen, physikalische Traumen sowie versuchte Abtreibungen erwähnt. Bei einzelnen Schwangeren war ein übermäßiger Alkohol- bzw. Nikotingenuß bekannt.

Einige Frauen gaben an, die kindlichen Bewegungen erst relativ spät und schwach gespürt zu haben.

Abb. 5: (Seite 15)

Geburtsgewicht von 192 Patienten mit C.d.L. Syndrom, 740 geistig behinderten Kindern (IQ<50) und 13 116 normalen Kindern

(nach Berg 1970)

——— de-Lange Patienten

----- behinderte Kinder

..... normale Kinder

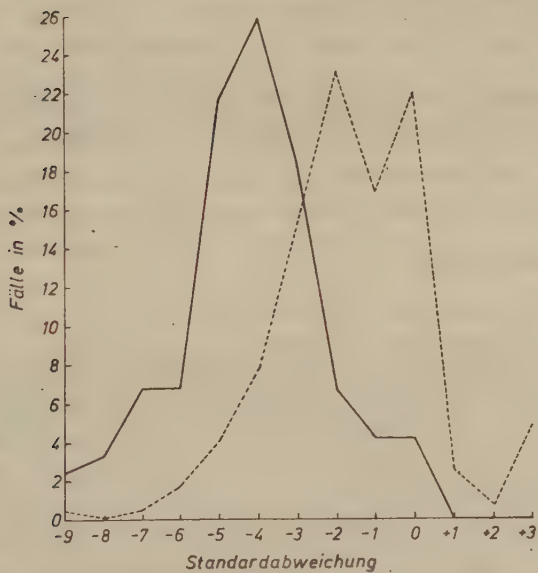
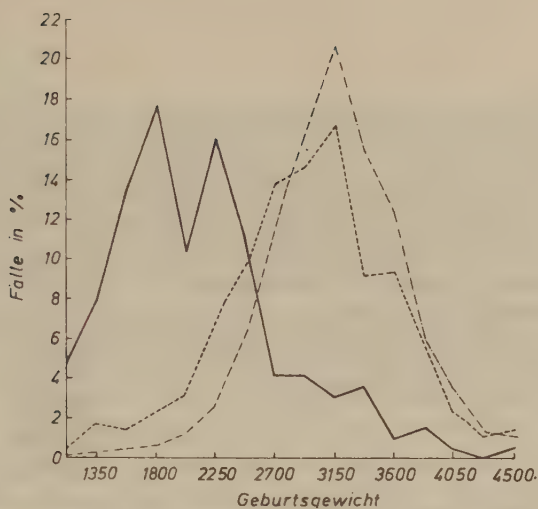


Abb. 6: Kopfumfangmessungen. Vergleich von 120 C.d.L. Patienten mit 750 geistig retardierten Kindern
 — de Lange Patienten
 - - - - - geistig behinderte Kinder
 (nach Berg 1970)

Zum Geburtstermin sind die meisten Säuglinge zu klein für das Gestationsalter und haben sowohl ein erniedrigtes Geburtsgewicht als auch einen zu geringen Kopfumfang (Abb.5, 6). Postpartal werden häufig zyanotische Zustände, Fütterungsschwierigkeiten, sowie Erbrechen der Nahrung mit nachfolgender Aspiration und Bronchopneumonie beschrieben. Schlesinger et al (1963) meinten für die Infektabwehrschwäche eine Nebennierenrindenhypoplasie erkannt zu haben. Dies konnte in späteren pathologischen Untersuchungen nicht bewiesen werden.

2.4.2. Syndrombeschreibungen

Die Patienten bleiben in ihrer weiteren Entwicklung kleinwüchsig und werden in der Regel als untergewichtig beschrieben.

2.4.2.1. Craniofacies

Bereits die Erstbeschreiberin C.d.Lange schildert den Kopf der Patienten als microcephal und brachycephal. Dies bestätigt sich auch in fast allen veröffentlichten Fällen. So liegt der Kopfumfang der meisten Patienten bezogen auf das Alter unter der 3. Perzentile (siehe Abb.6). Berg et al ermittelten bei 46 Kindern mit C.d.L. Syndrom den Schädelindex (Kopf-Breite /Kopf-Länge). Er lag mit durchschnittlich 0,85 (Standardabweichung 0,06) deutlich über dem Wert der Normalbevölkerung von 0,79 - 0,80 . Dies entspricht einer Brachycephalie. Das Occiput wird häufig als abgeflacht beschrieben. Der Gesichtsausdruck insgesamt wird unterschiedlich beurteilt.

Während Ptacek et al (1963) und Silver (1964) die Meinung vertreten, das Gesicht erscheine "maskenartig", bezeichnen Richter (1961) und Kroth (1965) das Gesicht als "clownesk". Andere Autoren fühlen sich durch den Augenaufschlag der Patienten, wohl durch die langen Augenwimpern, an "Filmstars" erinnert.

Die Augenregion wird als typisch für das Syndrom angesehen. Die Augenbrauen sind stark ausgebildet und wachsen oft über der Nasenwurzel zusammen. Die Wimpern sind lang und stark geschwungen. Die Lidspaltenachsenstellung wird sowohl mongoloid als auch antimongoloid beschrieben. Der Intercanthalabstand ist weit. Augenfehler werden in einigen Fällen erwähnt. An erster Stelle ist hier der Strabismus zu nennen. Manchmal wird eine Ptosis, meist nur eines Auges, erwähnt. Sporadische ophthalmologische Veröffentlichungen (Evans et al 1974, Folk et al 1981, Milot et Demay 1972, Nicholson et Goldbbberg 1966) ergaben einige Mißbildungen und Erkrankungen, die jedoch mehr Einzelbeobachtungen sein dürften (Nystagmus, Microphthalmie, Optikusatrophie, Hornhautläsionen). Häufigkeitsangaben dieser Merkmale gibt es in der Literatur nicht. -

Die Nase wird als klein, die Nasenwurzel als abgeflacht beschrieben. Die Nasenlöcher sind evertiert. Häufig wird von einem großen Abstand zwischen Nasenbodenebene und Oberlippe berichtet. Die Integumentaloberlippe wird als prominent mit breitem Philtrum beschrieben. Der Mund wird als klein dargestellt mit herabgezogenen Mundwinkeln und oft mit einem "Fischmund" verglichen. Die Lippen sind schmal, die Schleimhautoberlippe ist invertiert. Ptacek et al (1963) beobachtete vereinzelt bei seinen Patienten einen "kleinen, schnabelartigen, dreieckigen Fortsatz" in der Mitte der Oberlippe und eine dazu korrespondierende "Einkerbung" an der Unterlippe (Abb 7).

Abb. 7: schnabelartiger Oberlippenfortsatz (Ptacek et al 1963)



Die Dentition wird als verzögert beschrieben (Abraham et al 1967), Zahnmißbildungen werden erwähnt.

Schon C.d.L. erwähnt einen hohen, schmalen Gaumen als ihrer Meinung nach typisch für das Syndrom. Gaumenspalten werden als gehäuft angeführt.

Viele Autoren beschreiben das Kinn als klein; Berg et al (1970) berichten, in der Mittellinie des Unterkiefers könne man einen knöchernen, dornartigen Fortsatz durch die Haut hindurch tasten. C.d.L. bezeichnet in ihrem Artikel von 1933 die nieder sitzenden Ohren als obligatorisches Dismorphiezeichen des Syndroms. Tatsächlich wird in vielen Artikeln darüber berichtet. Eine genauere morphologische Beschreibung der Ohren ist leider in keinem einzigen der Fälle vorhanden. Man beschränkt sich darauf, die Ohren entweder als normal geformt oder als mißgebildet zu beschreiben.

2.4.2.2. Körperstamm und Organfehlbildungen

über den Körperstamm der Patienten werden folgende Merkmale in Syndrombüchern beschrieben: Der Rumpf ist zylindrisch. Die Mamillen sind hypoplastisch und ihr Abstand zueinander zu groß. Das Sternum ist kurz. Der Nabel ist häufig klein und es finden sich sacrale Grübchen.

Es besteht eine Häufung von Leisten- und Umbilicalhernien. Es finden sich Fehlhaltungen der Wirbelsäule bei radiologisch nachgewiesenen Fehlbildungen einzelner Wirbelkörper sowie gehäuft eine Spina bifida occulta.

Das weibliche Genitale wird leider selten beachtet, jedoch scheint es in der Regel unauffällig zu sein. Mädchen, die das Pubertätsalter erreichen, entwickeln normale sekundäre Geschlechtsmerkmale. Die Menstruation wird von Borghi et al (1954), sowie von Payne et Maeda (1965) und von Vischer (1965) als verzögert beschrieben.

Beim männlichen Genitale wird häufig ein Kryptorchismus bei hypoplastischer Genitalanlage beschrieben. Einzelfälle von Hypospadie werden erwähnt.

Über die Reproduktionsfähigkeit ist sowohl bei den Knaben als auch bei den Mädchen nichts bekannt, jedoch vertreten Berg et al (1970) die Meinung, daß die schwer betroffenen Patienten wohl unfruchtbar seien. Dies wird nicht näher begründet.

Nachkommen eines C.d.L. Patienten sind in der Literatur nicht veröffentlicht.

Organmißbildungen, die für das Syndrom typisch wären, scheint es nicht zu geben. Viele Patienten werden als organisch völlig gesund beschrieben.

Relativ häufig werden in der Literatur allerdings Herzfehler genannt. Diese sind uneinheitlich (z.B. offenes Foramen ovale, persistierender Ductus botalli). Alle anderen Organmißbildungen sind Einzelbeschreibungen.

2.4.2.3. Extremitäten

Fehlbildungen der oberen Extremitäten werden häufig beschrieben (Abb. 8). Die Variationsbreite der Mißbildungen ist groß.

C.d.L. hielt folgende Symptome für typisch: kleine Hände, proximal ansetzende Daumen. Dieser Symptomenkatalog wurde bald erweitert. Häufig werden dysplastische Nägel erwähnt. Heute zeigt sich, daß die von C.d.L. beschriebenen Merkmale die geringste Ausprägung des Syndroms an den oberen Extremitäten darstellt. Viele Syndrompatienten mit Oligodaktylie bis zu Phokomelie sind inzwischen beschrieben worden. Diese Mißbildungen können einseitig oder beidseitig auftreten. Relativ häufig finden sich Anomalien des Ellenbogengelenks. Einige wenige Fälle einer "Flughautbildung" (Brachmann 1916) im Oberarmbereich wurden veröffentlicht.

In radiologischen Veröffentlichungen werden die Phalangen als kurz und dick beschrieben; hiervon scheint besonders das Metacarpale I betroffen zu sein (de Lange 1933). Die Mittelfalanx des 5. Fingers wird oft als hypoplastisch beschrieben (Abb. 8 und 9). Die Knochenkernentwicklung ist verzögert. In einigen Fällen wird von schweren knöchernen Deformitäten der oberen Extremitäten berichtet.

Abb. 8: Beispiele für Mißbildungen der oberen Extremitäten
(nach Berg)

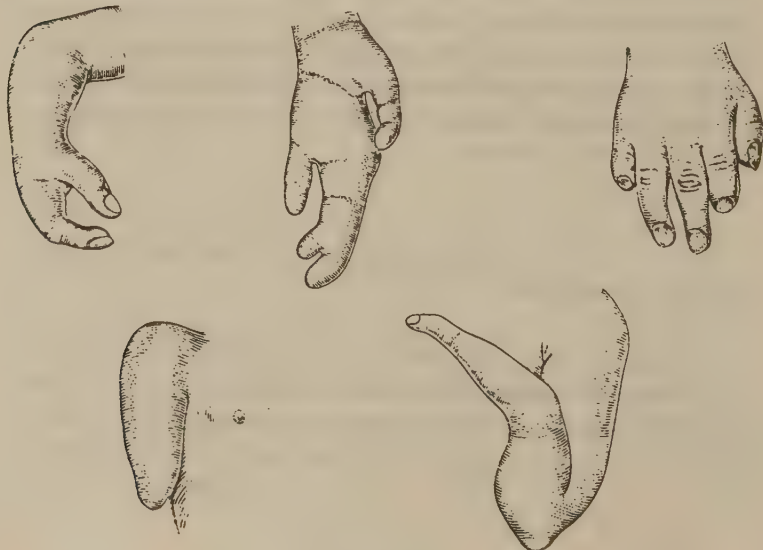


Abb. 9: knöchernes Handskelett: links C.d.L. Syndrom, rechts normales Handskelett



Schwere Mißbildungen der unteren Extremitäten kommen praktisch nie vor. Die Füße werden als klein beschrieben. Oft wird in der Literatur eine partielle Syndaktylie des 2. und 3. Zehs beschrieben. In manchen Fällen werden Überlagerungen einiger Zehen angedeutet. Schwere Fehlbildungen, wie z.B. Klumpfüße sind nur sporadisch bekannt. Radiologisch wird ein erniedrigter Acetabulumwinkel erwähnt

2.4.2.4. Integument

Die Haut der Patienten mit C.d.L. Syndrom wird als rauh und trocken beschrieben. Viele Autoren berichten über eine Cutis marmorata.

In vielen Fällen wird eine leichte Zyanose der Augen-, Nasen- und Mundregion beschrieben, sowie ein starkes Durchscheinen der Venen an den Schläfen. C.d.L. führt hierfür ein dichtes, oberflächlich liegendes Venennetz als Ursache an.

Der amerikanische Dermatologe F. Salazar (1966) führte Hautbiopsien durch und fand, daß in 3 von 4 Fällen die kleinen Blutgefäße des subpapillären Raums spezielle Veränderungen aufweisen. Schuster und Johnson (1966) fanden in Hautbiopsien leicht dilatierte Gefäße in den oberen Hautschichten. Ob diese Befunde jedoch syndromtypisch sind, wurde bisher nicht nachgeprüft.

Fast alle Patienten werden mit einer Hypertrichose beschrieben (Abb. 10). Diese betrifft besonders die Stirn und die Schläfen sowie die Extremitäten. Die Haare werden sowohl im Nacken als auch an der Stirn als tiefansetzend beschrieben. Der weitaus größte Teil der beschriebenen Patienten besitzt dunkles Haupthaar. Blondes Haar wird als untypisch beschrieben. Bemerkenswerterweise waren jedoch 2 von 3 der von C.d.L. beschriebenen Patienten blond.

Die französischen Dermatologen Vissian und Rovinski veröffentlichten im Jahre 1976 einen Artikel, der eine Zusammenfassung der Dysmorphiesyndrome mit Hypertrichose darlegt. Hier wird das C.d.L. Syndrom genannt.

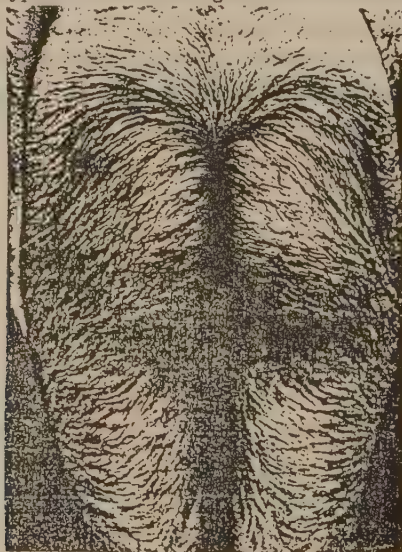


Abb. 10: Hypertrichose der Gesäß- und Oberschenkelregion
(Vissian et Rovinski 1976)

2.4.3. Laborbefunde

Besonders in den sechziger Jahren wurden von einzelnen Autoren große Anstrengungen unternommen, mit labortechnischen Mitteln nach Ursachen und Symptomen des C.d.L. Syndroms zu forschen. Es ist jedoch bis heute auf diesem Gebiet kein Fortschritt erreicht worden.

Blutuntersuchungen ergaben bei einigen Patienten normochrome Anämien. Ein Fall mit Sichelzellanämie wurde veröffentlicht. Hall et al (1968) fanden, daß der Serumspiegel an Galaktose - 1Phosphat - Uridyl - Transferase bei Patienten mit C.d.L. Syndrom erhöht ist; im gleichen Artikel wird jedoch eingeräumt, daß dies auch bei anderen nicht chromosomal bedingten Dysmorphiesyndromen der Fall sei und somit nicht als typisch gewertet werden könne. Bereits 1938 stellte C.d.L. bei der Sektion eines Patienten das Fehlen von kolloidspeicherndem Schilddrüsengewebe fest. Später wurde dieser Gedanke wieder aufgenommen und einige Autoren (Choo et Bianchi 1965, Schlesinger et al 1963, Borghi et al 1964, Beer et al 1968, Abraham et Russel 1968) führten bei den von ihnen beschriebenen Patienten ausführliche Schilddrüsenuntersuchungen durch. Hierbei wurde in einigen Fällen eine Hypothyreose, in anderen Fällen eine mangelnde Jodaufnahme der Schilddrüse diagnostiziert. Ein Zusammenhang zwischen diesen Ergebnissen und der Ätiologie des C.d.L. Syndroms wird in der neueren Literatur jedoch abgelehnt.

Bemerkenswert erscheint ein Artikel von Hillman et al (1968). Hier wurde bei mehreren Kindern mit C.d.L. Syndrom der Wachstumormonspiegel im peripheren Blut bestimmt. Obwohl die Kinder für ihr Alter wesentlich zu klein waren, wurde bei allen ein erhöhter STH-Spiegel festgestellt. Hillman et al vertreten die Ansicht, dies könnte an einer mangelnden Ansprechbarkeit der Rezeptoren für dieses Hormon liegen.

Zusammenfassend kann man sagen, daß derzeit kein Laborparameter bekannt ist, der typisch für das C.d.L. Syndrom ist.

2.4.4. Dermatoglyphen

Nur selten wurden genaue Analysen der Dermatoglyphen durchgeführt. Die aufgeführten Symptome wurden von Schaumann et Alter (1976) zusammengestellt:

- Häufung von seltenen Radialschleifenmustern auf den Fingerbeeren anderer als der Zeigefinger
- wenige Wirbelmuster auf den Fingerbeeren
- Interdigitaltriradius bc
- transversales oder schräges Schleifenmuster im I4 Feld
- distaler axialer Triradius
- bemusterter Thenar
- einzelne Beugefurche auf dem 5. Finger
- Sandalenfurche

2.4.5. neurologische Befunde und psychomotorische Entwicklung

Die neurologischen Befunde des C.d.L. Syndroms sind uneinheitlich. So wird von einigen Autoren eine Hypertonie der Muskulatur, besonders bei Säuglingen beschrieben. Andere berichten jedoch genau das Gegenteil. Ältere Patienten entwickelten in einigen Fällen spastische Zustände. Epileptische Anfälle, sowohl grand mal als auch petit mal und Jackson Anfälle sind beschrieben. Die Reflexe sind in der Regel unauffällig.

Die EEG-Befunde zeigen keine typischen Merkmale. Gelegentlich wird von geringer α -Wellen Aktivität, dysrhythmischen δ -Wellen, sowie von kleinen, diffus über beiden Hemisphären abgeleiteten Abnormitäten berichtet.

Die körperliche und geistige Entwicklung der Patienten ist von Anfang an stark retardiert. Sie lernen spät zu sitzen, zu stehen und zu laufen. Das Sprachverständnis und die Sprachentwicklung sind in den meisten Fällen deutlich verzögert. Einige Patienten

erlernen nur einige wenige Worte. Fraser et Campbell (1978) führten bei 6 Kindern Sprachanalysen durch. 3 Kinder im Alter von 9, 11 und 13 Jahren konnten kein Wort sprechen. Die von ihnen produzierten Laute werden als "Grunzen" und tiefes Schreien mit rauher Stimme beschrieben. Die anderen Kinder verfügten über einen kleinen Wortschatz, der zum Teil sinnvoll eingesetzt wurde. Typisch war auch bei diesen Kindern die tiefe, rauhe Stimme. Viele Autoren erwähnen, daß die Stimme bereits im Säuglingsalter in dieser Richtung auffällig ist.

Der Intelligenzquotient der meisten Kinder liegt um 50, jedoch sind besonders in der neueren Literatur eine Anzahl von Kindern mit einem IQ zwischen 70 und 75 beschrieben. Es sind sogar einige Fälle (Borghi et al 1964, Gadoth 1978) mit normaler Intelligenz veröffentlicht worden (siehe Diskussion).

Über die weitere Entwicklung der Patienten gibt es wenig Literaturangaben. Es gibt Anzeichen dafür, daß einige Patienten mit zunehmendem Alter aggressiv und schwer verhaltensgestört werden. Bryson et al (1971) und Andrasik et al (1979) berichten ausführlich über solche Patienten, die mit hohen Dosen an Neuroleptika und Tranquilizern behandelt werden mußten. Über anderweitige therapeutische Förderungsbemühungen dieser Kinder gibt es bedauerlicherweise keine Angaben.

2.5. Ätiologie

Die Ätiologie des C.d.L. Syndroms ist heute noch unsicher. Chromosomale, monogene und polygene Ursachen werden in der Literatur diskutiert.

2.5.1. Hinweise auf Chromosomenaberrationen

Seit der Erstveröffentlichung im Jahre 1933 gibt es immer wieder Autoren, die die Meinung vertreten, die Ursache des Syndroms könnte in einer Chromosomenaberration zu suchen sein. Bei ungefähr 50-60% aller Literaturfälle wurde eine Chromosomenanalyse durchgeführt. In den meisten Fällen lag ein unauffälliger Karyotyp vor. Vereinzelt sind jedoch auch Chromosomenaberrationen beschrieben worden, hauptsächlich Translokationen sowohl balancierte, als auch unbalancierte und zusätzliche Chromosomenfragmente (Fehldiagnosen bzw. Kulturartefakte?).

Im Jahre 1978 vertrat Wilson et al in einem Artikel mit dem Titel "The association of chromosome 3 duplication and the Cornelia-de-Lange Syndrome" die Meinung, daß diese zwei Krankheitsbilder eventuell identisch sein könnten. Dies führte zu einer öffentlich ausgetragenen Diskussion und zu einer nochmaligen genaueren Chromosomenanalyse einiger Fälle mit C.d.L. Syndrom. Inzwischen steht mit großer Sicherheit fest, daß die These von Wilson et al (1978) falsch war. Trotzdem ist es unstrittig, daß sich einige Symptome des C.d.L. Syndroms mit denen der Duplikationen 3q25 - 3qter überlappen, sodaß phänotypisch Fehldiagnosen möglich sind, wie z.B. im Falle der von Falek et al im Jahre 1966 beschriebenen Familie. Es gibt bisher keinen schlüssigen Beweis, daß das C.d.L. Syndrom auf eine Chromosomenanomalie zurückzuführen ist.

2.5.2. monogener/polygener Vererbungsmodus

Während unter den Autoren über das C.d.L. Syndrom inzwischen weitgehend Einigkeit darüber besteht, daß eine Chromosomenaberration als Ursache unwahrscheinlich ist, ist die Diskussion über einen eventuellen dominanten oder rezessiven Erbgang, be-

ziehungsweise eine multifaktoriell bedingte Ätiologie noch voll im Gange. In der letzten Ausgabe von Mc Kusicks Katalog: "Mendelian inheritance in man" (1983) wird das Syndrom in der Sparte dominanter Erbkrankheiten eingeordnet, in der Ausgabe davor (1978) war es noch als rezessiv eingeordnet.

3. Problematik

"Nicht-chromosomale Dysmorphiesyndrome: das Cornelia-de-Lange Syndrom" - so das Thema dieser Arbeit.

Beinhaltet dieses Thema nicht schon eine Unsicherheit? Sind die von C.d.L. und später von vielen Autoren unter ihrem Namen

beschriebenen Patienten überhaupt einem Syndrom zuzuordnen?

Welche Variabilität im Symptomenspektrum darf zugelassen werden?

Sind gewisse phänotypische Merkmale als unabdingbar für die Diagnosestellung zu fordern, und wenn ja - welche könnten es sein?

Als zusätzliches Problem wird erkennbar, daß einige, besonders typische Merkmale des Syndroms auch unter der Normalbevölkerung häufig zu finden sind.

Diese Unsicherheiten wirken sich auf die genetischen Modelle aus, die zur Ermittlung des Wiederholungsrisikos anhand der familiären Fälle aufzustellen sind, da ja besonders in diesen Fällen gewährleistet sein müßte, daß es sich um ein einheitliches, und mit den sporadischen Fällen identisches Syndrom handelt.

Wie also ist das C.d.L. Syndrom definiert? Beim derzeitigen Wissensstand scheint eine Syndromdefinition nur auf der Basis einer exakten Kenntnis des Symptomenspektrums möglich zu sein.

Hier setzt meine Arbeit ein:

Ich habe eine systematische Reanalyse aller erreichbaren publizierten und photographisch dokumentierten Literatur auf der Basis einer einheitlichen Terminologie und unter Zuhilfenahme anthropometrischer Meßmethoden durchgeführt. Ein Schwerpunkt lag dabei auf der reproduzierbaren Erfassung der craniofazialen Dysmorphien, unter der Hypothese, daß diese spezifische Kombination das wichtigste diagnostische Kriterium für die Syndrom-zuordnung darstellt.

Auf dieser Basis habe ich das C.d.L. Syndrom neu definiert und damit einen Ausgangspunkt für die exakte Syndromzuordnung im Einzelfall geschaffen. Dies war eine Voraussetzung für die geforderte Erarbeitung der genetischen Beratungsgrundlagen. Nicht zuletzt sollte aufgrund der detaillierten Literaturlauswertung der Kenntnisstand über die Entwicklungs- und Entfaltungsmöglichkeiten der Kinder mit C.d.L. Syndrom vertieft werden.

4. Material und Methodik

4.1. Literatursuche, eigene Fälle

Für meine Literaturanalyse versuchte ich alle seit der Erstbeschreibung im Jahre 1933 erschienenen Artikel zu bekommen. Dies erwies sich als schwierig und zeitraubend.

Zunächst durchforschte ich den Index Medicus und erstellte für jeden Jahrgang von 1933 bis 1983 eine Liste. Danach bestellte ich zunächst über die in München ansässigen Bibliotheken (Medizinische Bibliothek Innenstadt, Großhadern, Universitätsbibliothek und Staatsbibliothek) alle Artikel. Da unter den bereits kopierten Artikeln häufig ausgiebige Literaturhinweise zu finden waren, konnten relevante Fälle auf diese Weise ergänzt werden. Einige in München nicht erhältliche Artikel konnte ich über die Zentralbibliothek für medizinische Literatur in Köln erhalten, einige Artikel waren mir jedoch trotz großer Bemühungen nicht erreichbar.

Zur Erstellung meiner Analyse standen nach Abschluß der Literaturrecherche Artikel mit insgesamt 236 Fällen zur Verfügung, wobei sich einige Artikel nur unter bestimmten Gesichtspunkten (z.B. Ophthalmologie) mit dem Syndrom beschäftigten. Während der Durcharbeitung der Literatur ergab sich, daß eine gewisse Ähnlichkeit des Syndroms mit der 3q-Duplikation zu bestehen schien. Auch hierüber wurde die in den letzten Jahren dazu erschienene Literatur besorgt und durchgearbeitet.

Aus den Artikeln konnte ich insgesamt 179 Gesichtsfotos auswählen, die für eine Reanalyse der craniofacialen Dysmorphien und die anthropometrische Analyse geeignet waren. Von diesen Fotos ließ ich in der Zentralbibliothek in Köln Negative anfertigen.

Als eigene Fälle werden 5 Patienten ausführlich beschrieben, die in der Abteilung für pädiatrische Genetik und pränatale Diagnostik der Kinderpoliklinik der Universität München vorgestellt wurden und bei welchen die Diagnose eines C.d.L. Syndroms gestellt wurde.

4.2. Auswertungsmethode

Zunächst wurde für jeden Artikel eine Karteikarte mit Autor, Titel, Erscheinungsjahr und Zeitschrift angelegt. Danach habe ich die relevanten Angaben der Autoren zu jedem einzelnen Fall exzerpiert. Hierbei wurden für jedes Kind die Autorenanangaben in einem in der Arbeitsgruppe entwickelten systematischen Befundbogen übertragen.

4.2.1. Gesichtsdysmorphien

Zunächst wurden die Negative der Patientenphotos aus den Literaturberichten auf DIN A 4 Photopapier vergrößert. Auch bei den eigenen Fällen wurde so verfahren. Hierbei stellte sich heraus, daß die Qualität der Vergrößerungen nicht in allen Fällen eigene Auswertungen zuließ (grobe Kornunschärfe). Von einigen Patienten existierten weder Frontal- noch Profilaufnahmen des Gesichts, sondern nur Schrägaufnahmen. Einige Photos waren erst post mortem hergestellt worden.

Nach Bereinigung des Materials blieben noch 71 Frontalfotos und 13 Profilfotos für die anthropometrischen Messungen (davon 5 eigene Patienten), sowie weitere 54 Photos (Schrägaufnahmen) für die qualitative Deskription von Gesichtsdysmorphien.

Die Beschreibung der Gesichtsdysmorphien wurde anhand eines Merkmalskatalogs vorgenommen. *

Um die eigenen subjektiven Beurteilungen von Dysmorphiezeichen objektiv überprüfen zu können, wurde die in der Arbeitsgruppe erarbeitete Methode der anthropometrischen Messung von Gesichtsstrukturen an den Patientenphotos angewendet (Stengel-Rutkowski et al 1984).

Bei der Photometrie wird davon ausgegangen, daß meßbare Gesichtsdysmorphien durch auffällige Dysproportionen entstehen. So wurden 16 Indices bestimmt, die jeweils dem Quotienten von gefragter Meßstrecke a zu einer Bezugstrecke b des gleichen Bildes entsprechen. Als Bezugsstrecken wurden für horizontale Maße die Gesichtsbreite, für vertikale Maße die Mittelgesichtshöhe gewählt. Dieses System ermöglicht es auf Grund seiner Relativergebnisse auch Gesichter unterschiedlicher Größe zu vermessen und die erhaltenen Werte miteinander zu vergleichen. Die erhaltenen Meßwerte wurden mit einem Normalkollektiv von 100 Kindern aus Süddeutschland im Alter zwischen 0 und 12 Jahren verglichen. Die Indices für jeweils eine Gesichtsstruktur der Patienten wurden in ein Koordinatensystem übertragen und stellten sich hier in Form einer Punktwolke dar. In das Diagramm sind unter Berücksichtigung des Alterseffekts die 3. und 97. Perzentile des Normalkollektivs eingetragen, Indices oberhalb der 97. und unterhalb der 3. Perzentile wurden als dysmorph gewertet.

4.2.2. Dysmorphien des Stammes und der Extremitäten

Die Dysmorphien des Stammes und der Extremitäten konnten nicht systematisch überprüft werden, da Fotografien nur in Ausnahme-

* Ich danke Herrn P. Schimanek für die Überlassung des Merkmalskataloges aus seiner Dissertationsarbeit für diese Untersuchung.

fällen vorhanden waren. Die prozentualen Häufigkeiten im Ergebnisteil beruhen auf Angaben aus Literaturstellen.

4.2.3. Merkmalskatalog

Zur Beschreibung der Phänotypanomalien der Patienten wurde der in der Arbeitsgruppe entwickelte Merkmalskatalog verwendet. Dieser ist im Buch: Chromosomale und nicht-chromosomale Dysmorphie-syndrome von Stengel-Rutkowski et Schimaneck (1985, Enke-Verlag) vollständig abgedruckt und einzusehen.

4.2.4. Dermatoglyphen

Leider waren nur in sehr wenigen Artikeln Angaben über Dermatoglyphen zu finden (<10). So habe ich zwar die gewonnenen Daten (seltene Merkmale) gesammelt und versucht, Häufigkeiten einzelner Merkmale zu ermitteln, jedoch ist die Anzahl der auf diese Merkmale hin untersuchten Kinder noch sehr gering.

4.2.5. Stammbäume

In den meisten Artikeln wurde die Familiengeschichte ohne detaillierte Stammbaumanngaben lediglich als unauffällig beschrieben. In manchen Artikeln waren Stammbäume aufgezeichnet, aus anderen konnte auf Grund einer guten Beschreibung der Familienanamnese ein Stammbaum erstellt werden (verwendete

Symbole siehe unten). Für die Stammbaumanalyse habe ich nur Stammbäume mit Familienbelastung ausgewählt, bei denen ich nach Abschluß meiner Arbeit davon ausgehen konnte, daß die Diagnose eines C.d.L. Syndroms bei einem oder mehreren Indexfällen (n = 15) feststeht. Die unklaren Fälle werden im Diskussionsteil ausführlich erörtert.

 / 	= männlich / weiblich
 / 	= Syndrompatient
 / 	= Mikrostigmata
 / 	= als Kind verstorben
 / 	= nach Zeugen ähnlich dem C. d. L. S.
	= zweieiige Zwillinge
	= eineiige Zwillinge
	= Konsanguinität
	= Abort
	= Geschlecht unbekannt
	= Totgeburt

5. Ergebnisse

5.1. Symptomenspektrum

5.1.1. Schwangerschaft, Geburt, Neugeborenenperiode

Zum Geburtszeitpunkt scheint das durchschnittliche Alter der Eltern nicht deutlich erhöht. Es liegt für die Frauen im Mittel bei 27,2 Jahren (jüngste Mutter 17 Jahre, älteste Mutter 48 Jahre). 9% der Frauen waren bei der Geburt älter als 35 Jahre. Das Alter der Männer liegt im Mittel bei 28,6 Jahren (jüngster Vater 20 Jahre, ältester Vater 58 Jahre).

Der Schwangerschaftsverlauf ist bei der Mehrzahl der Fälle (>95%) unauffällig. Häufig treten unspezifische

Schwangerschaftsbeschwerden auf:

Ungefähr 25% der Frauen litt unter Übelkeit und Erbrechen in den ersten 4 Schwangerschaftsmonaten (in der Normalbevölkerung bestehen Literaturangaben bis 50%). In 3 von 236 Fällen (1,27%) ist eine erhöhte Strahlenbelastung im 1. Trimenon aufgetreten. Medikamentenabusus, Alkoholismus oder übermäßiger Nikotingenuß ist bei weniger als 3% der Frauen vermerkt.

Des weiteren sind Einzelfälle von EPH-Gestose, Hyperemesis gravidarum, Pyelonephritis, Gastroenteritis, Influenza, Toxoplasmose, leichte Blutungen im 1. Trimenon sowie andere virale und bakterielle Infekte aufgetreten. 3 von 236 Müttern (1,27%) hatten im 1. Trimenon eine Rötelnexposition, ohne selbst erkrankt zu sein.

Außerdem sind eine Vielzahl von Medikamenten, wie Antibiotika, Antidepressiva, Antiemetika, Steroidhormone und Appetitzügler

von einzelnen Frauen während der Schwangerschaft eingenommen worden. Eine spezifische Häufung ist jedoch nicht zu beobachten. 19 von 236 (8%) Frauen gaben an, die fetalen Bewegungen nur sehr schwach verspürt zu haben. Bei 37 von 236 Frauen (16%) war die Schwangerschaftsdauer unter 38 Wochen (Normalpopulation: 6-7% Frühgeburten).

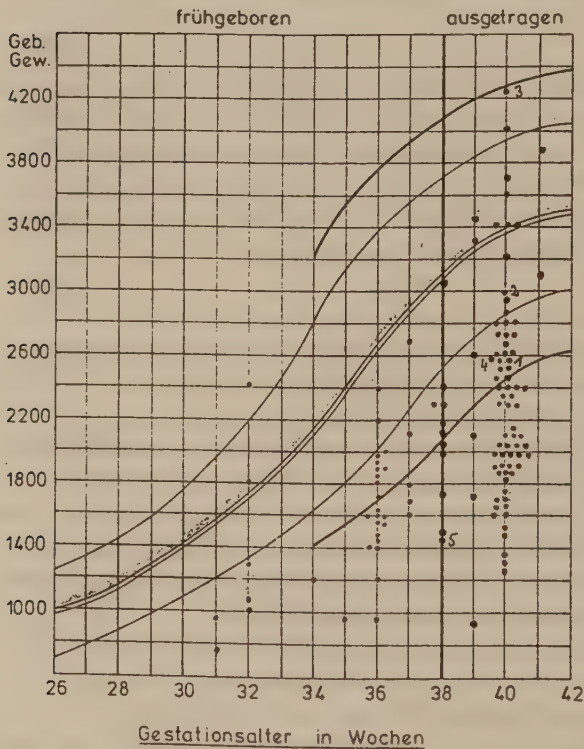


Abb. 11: Geburtsgewicht der Cornelia-de-Lange Kinder
(Diagramm nach Harnack: Kinderheilkunde)

Die Geburt verläuft in den meisten Fällen spontan und komplikationslos. Pathologische Geburten (Beckenendlage, Sectio caesarea, Vakuum etc.) sind selten und nicht häufiger als im Durchschnitt der Normalbevölkerung.

Das Geburtsgewicht lag bei 73 von 125 (davon 5 eigene Fälle) Säuglingen (58%) bezogen auf die Schwangerschaftsdauer unterhalb der 3. Perzentile. (Abb.11)

Auch die Geburtslänge von im Mittel 44 cm und der Geburtskopfumfang mit durchschnittlich 28 cm (102 von 118 Säuglingen liegen der Schwangerschaftsdauer entsprechend eingeordnet deutlich unter der 3. Perzentile) liegen deutlich unter dem Durchschnitt der Normalbevölkerung.

Bei 97 von 236 Kindern (41%) trat postpartal eine Asphyxie unbekannter Ursache auf.

Bereits kurz nach der Geburt fiel bei 76 von 236 Kindern (32%) ein auffällig rauhes, heiseres Schreien auf.

Bei 85 von 236 Säuglingen (36%) war ein sehr schwacher Saugreflex vorhanden. Die meisten dieser Kinder waren nicht fähig, an der Mutterbrust zu trinken. Einige Kinder mußten über eine Magensonde ernährt werden, der Rest mit der Flasche.

Bei vielen Säuglingen trat bereits sehr früh durch ständiges Aspirieren der Nahrung eine Bronchopneumonie auf, die auch die häufigste Todesursache der C.d.L. Patienten in der Neonatalperiode darstellt (siehe unten).

Bei der körperlichen Erstuntersuchung fielen bereits kurz nach der Geburt die meisten Kinder wegen ihrer auffällig starken Körperbehaarung, besonders am Kopf und Rücken, auf. Zudem wiesen 49 von 236 Kindern (21%) mehr oder weniger starke Mißbildungen der oberen Extremitäten auf. Bei 15% der Kinder wurde ein Herzgeräusch, meist ein Systolikum, festgestellt.

Über die Hälfte der Kinder waren im 1. Lebensjahr 4 Wochen und länger hospitalisiert. Die häufigsten Erkrankungen sind Infektionen der oberen Luftwege. Auch Einzelfälle von chronischem Erbrechen, Oesophagusstenosen, Gastroenteritis,

Fylorusstenosen, Malrotation des Darms, Fyelonephritis, Otitis media, Hepatomegalie und Anämie kommen vor.

29 von 236 Kindern (12%) starben in den ersten 2 Lebensjahren. Todesursachen waren Aspiration mit nachfolgender Pneumonie (22 / 236 Patienten), sowie Gastroenteritis, Peritonitis, Herzfehler, Krampfleiden, Meningitis, Pyelonephritis und Subarachnoidalblutungen.

5.1.2. Entwicklung, Krankengeschichte

Die weitere körperliche und geistige Entwicklung der Kinder ist deutlich verzögert und gestört. 90 von 111 (davon 5 eigene Fälle) Kindern (81%) liegen mit ihrer Körpergröße bezogen auf ihr Alter deutlich unter der 3. Perzentile (Abb.12 u.13).

Die Gewichtszunahme ist in den ersten Wochen auf Grund der Trinkschwäche meist schlecht, normalisiert sich jedoch bei vielen Kindern nach einiger Zeit. 32 von 105 (davon 5 eigene Fälle) Kindern (30%) liegen mit ihrem Körpergewicht unter der 3. Perzentile. Immerhin 2/3 der Patienten erreichen jedoch im Gegensatz zu den Literaturangaben ein größenentsprechendes, normales Körpergewicht.

Die Kinder fangen erst spät an zu sitzen, zu stehen und zu laufen.

Die Sauberkeitsentwicklung, sowie die Dentition und das Knochenalter sind häufig verzögert. Bei einigen Kindern wird über Muskeltonusregulationsstörungen berichtet. Die Muskulatur kann sowohl hypoton als auch hypertoton sein. Häufigkeitsangaben zur Verzögerung der Dentition und der Knochenkernentwicklung sowie zu den Muskeltonusregulationsstörungen sind nicht möglich, da nur in wenigen Artikeln darauf geachtet wurde.

Die Kinder sind fast alle in ihrer geistigen Entwicklung retar-

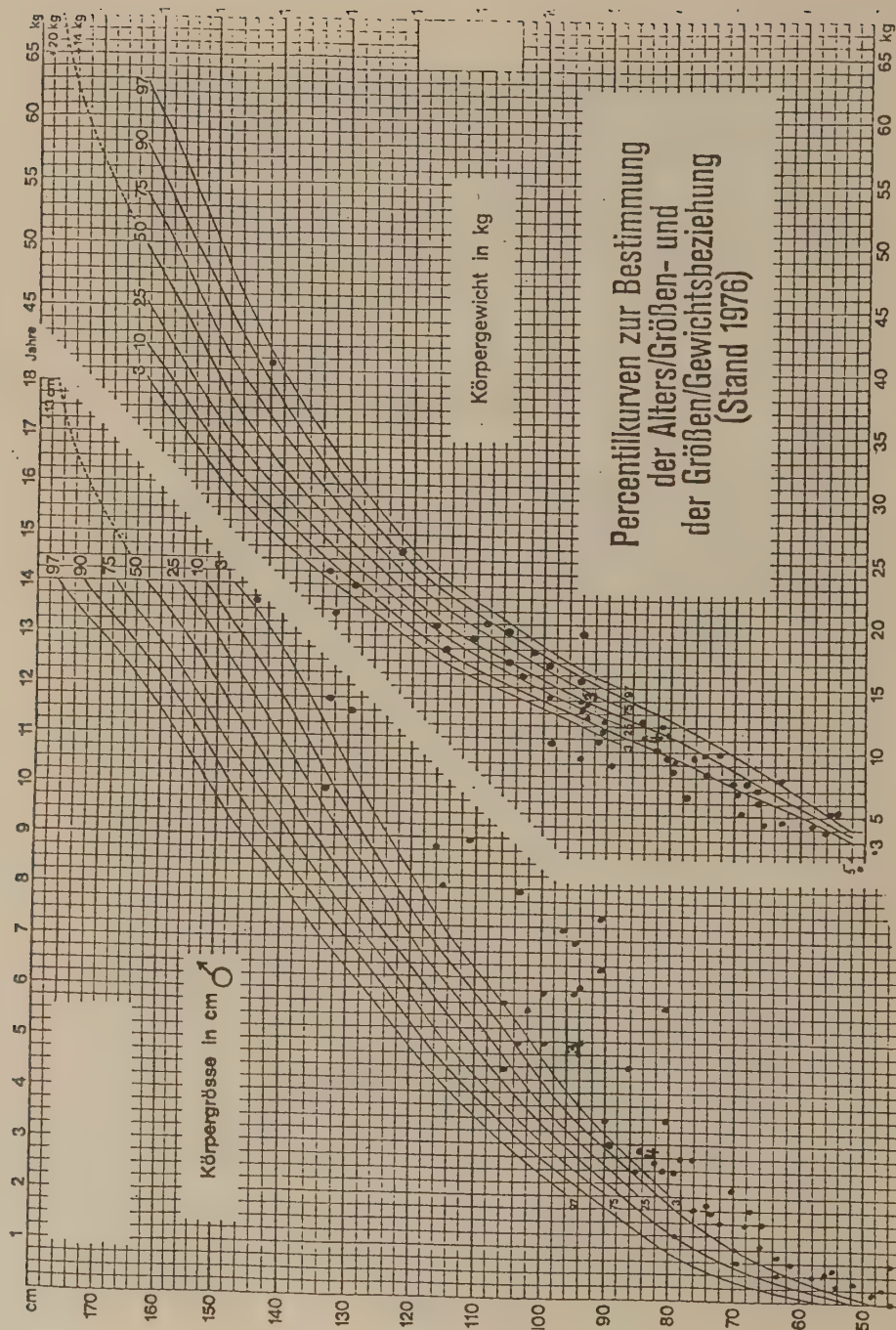
diert. Ihr Intelligenzquotient weist eine große Streubreite auf und liegt zwischen 15 und 70. Bei einigen Kindern ist eine normale geistige Entwicklung beschrieben worden (siehe Diskussion).

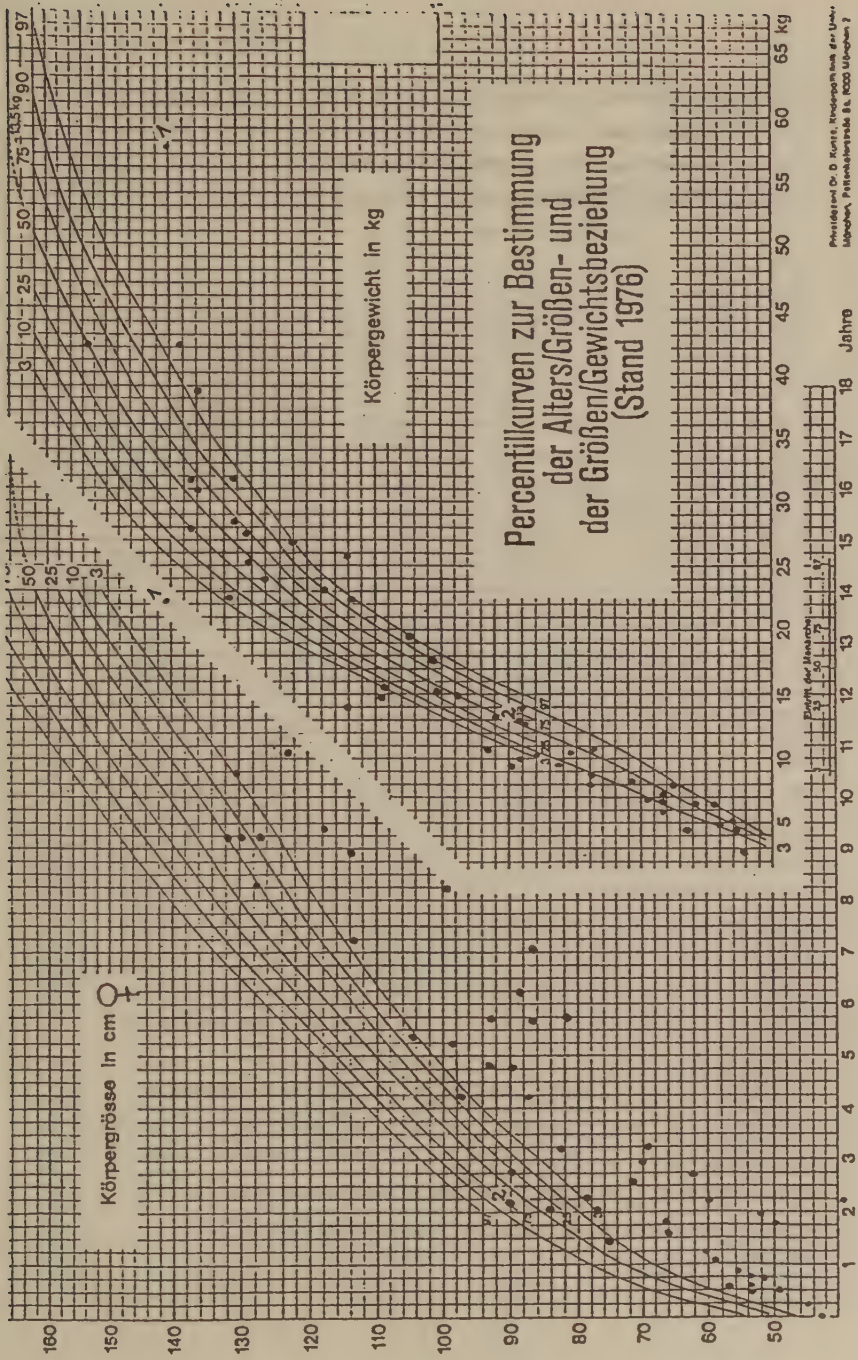
Die Patienten sind im Kleinkindalter zwar schwer zugänglich , aber im allgemeinen von einem freundlichen Wesen. Mit zunehmendem Alter, besonders ab der Pubertät können manche Patienten aggressiver werden. In einigen Fällen kann sich diese Aggressivität gegen den eigenen Körper richten. So sind Zerbeißen der Lippen, Schlagen des Kopfes gegen die Wand, Zerkratzen des Gesichtes und der Augen bis zur Erblindung beschrieben worden (Bryson et al 1971).

Nur wenige Kinder haben die Fähigkeit eine Schule bzw. eine Sonderschule zu besuchen. Die meisten der älteren Kinder, die in der Literatur beschrieben werden, leben in Heimen für geistig Behinderte. Über die spezifische Förderbarkeit von Patienten mit C.d.L. Syndrom gibt es leider keinerlei Literatur.

Abb. 12 und 13 : (Seite 40,41)

Größen- und Gewichtsentwicklung der
der C.d.L. Patienten





5.1.3. Craniofacies

5.1.3.1. Kopf allgemein

Von den untersuchten Patienten (davon 5 eigene Fälle) wiesen 108 von 125 (86%) eine Microcephalie auf. Sie gehört zu den wesentlichen, jedoch wohl nicht obligatorischen Merkmalen des C.d.L. Syndroms. Bei jedem dieser 108 Kinder liegt somit der Kopfumfang unter der 3. Perzentile (bezogen auf das Alter). (Abb. 15 - 18) Zusätzlich ist bei 64 von 127 Kindern (50%) eine brachycephale Kopfform beschrieben, jedoch nicht mit LBI-Messungen belegt.

In einigen Fällen ist mittels Pneumencephalographie bzw. in der Pathologie eine Erweiterung der Ventrikel diagnostiziert worden. Des weiteren wurde in pathohistologischen Untersuchungen des Gehirns eine Verminderung der markhaltigen Zentren sowie ein geringes Gewicht des Gehirns festgestellt. In einem Fall lag eine Hypoplasie der gesamten Hypophyse auf Grund einer Zyste vor.

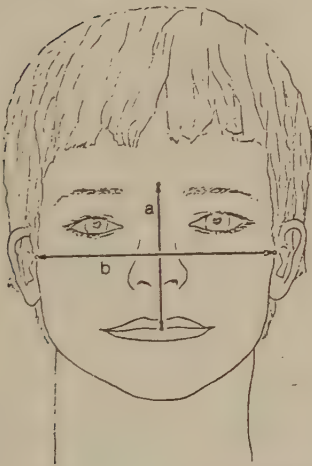
Das Kopfhaar ist in der Regel dicht und derb ($227/236 = 96\%$).. Nur 4% der Kinder (9 von 236) haben blondes Haar. Alle anderen Kinder haben dunkelbraunes bzw. schwarzes Kopfhaar.

Der Stirnhaaransatz ist in 89 von 125 Fällen (71%) tief in die Stirn gezogen. Der Nackenhaaransatz ist bei vielen Patienten ebenfalls tief angesetzt, sowie unscharf begrenzt und geht in eine starke Behaarung des Rückens über. Hierzu sind keine Häufigkeitsangaben möglich, da in der Literatur nur selten darauf geachtet wurde.

Das Gesicht der Patienten wird meist durch eine ausgeprägte Hypertrichose, besonders der Stirn und der Schläfen (95 / 125 Patienten = 76%) geprägt. Außerdem ist eine verstärkte temporale Venenzeichnung (71 / 125 Patienten = 57%) sowie eine leichte Cyanose um Augen, Nase und Mund (31 / 236 Patienten = 13%) bemerkenswert.

73 von 125 Kindern (58%) haben auffallend dicke Backen.
 Messungen der Mittelgesichtshöhe im Vergleich zur Gesichtsbreite ergaben eine große Streubreite zwischen deutlich zu kleinen und deutlich zu großen Indices (Abb. 14)

Abb. 14: Photometrie: Mittelgesichtshöhe



Mittelgesichtshöhe: $\frac{\text{Mittelgesichtshöhe } a}{\text{Jochbogenbreite } b}$

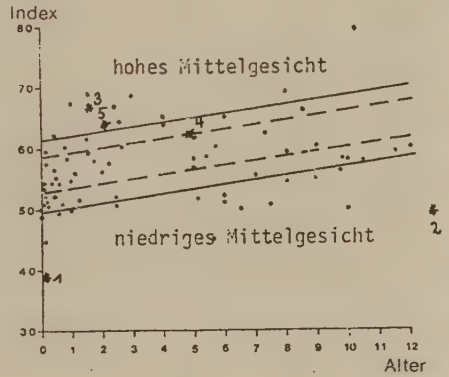
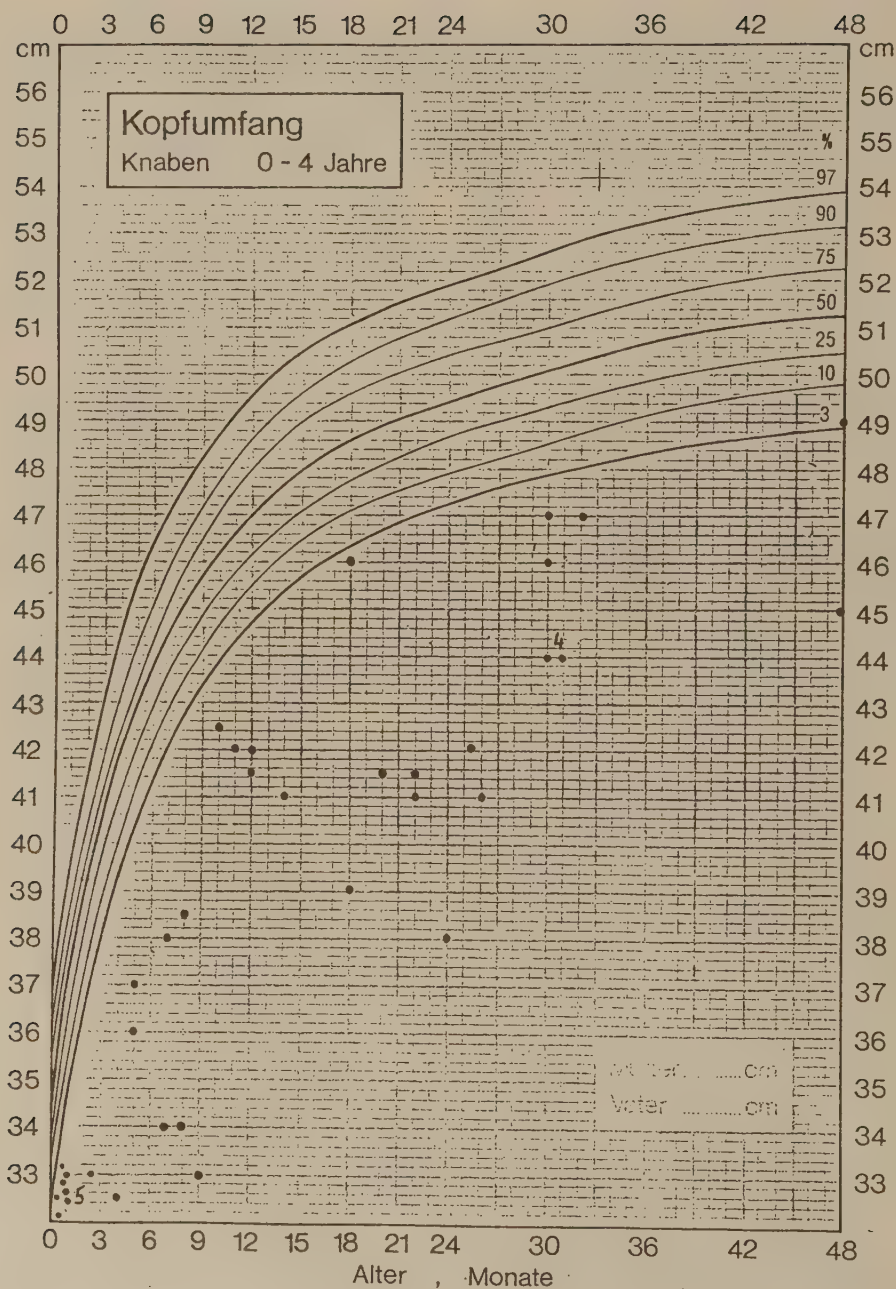
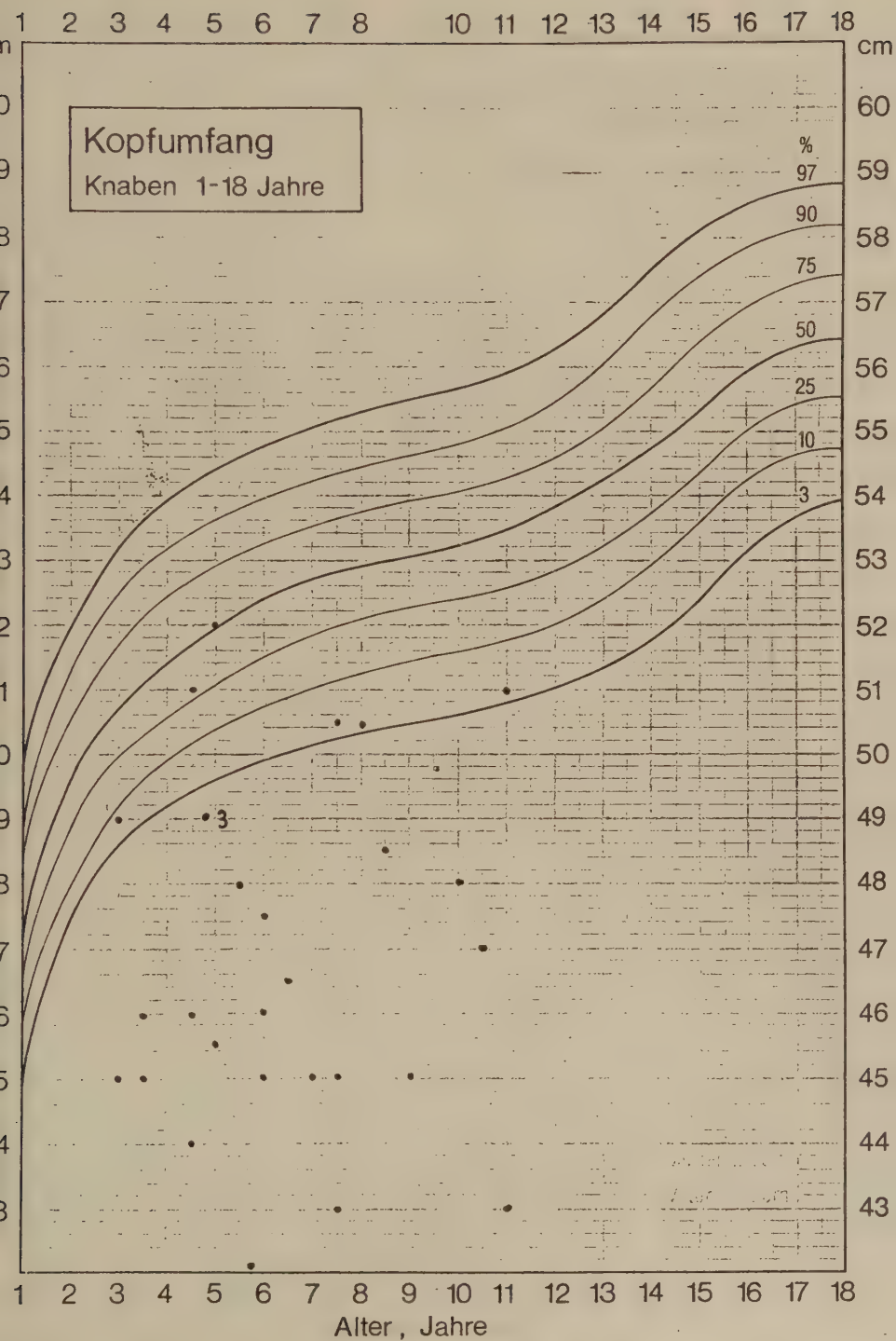
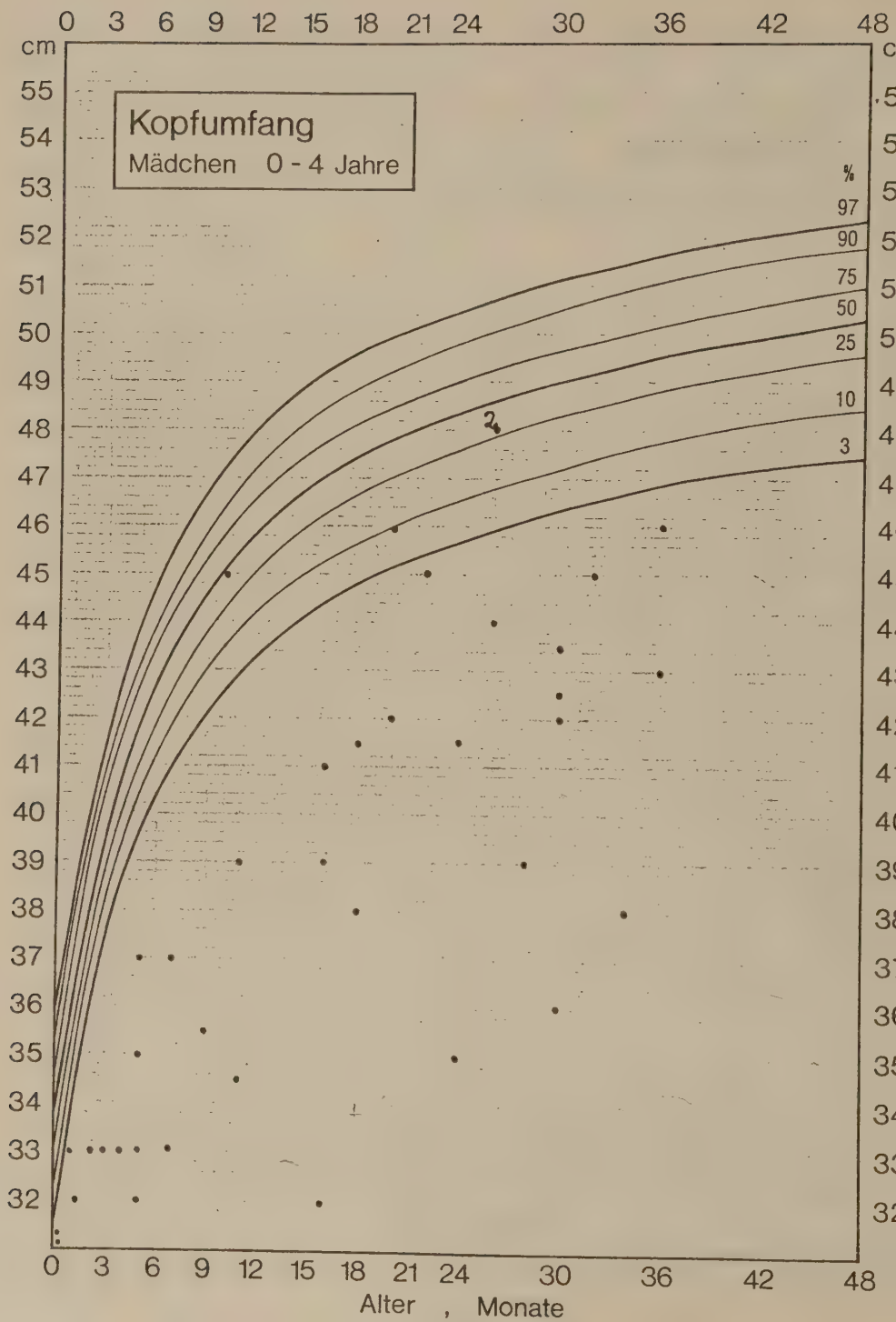
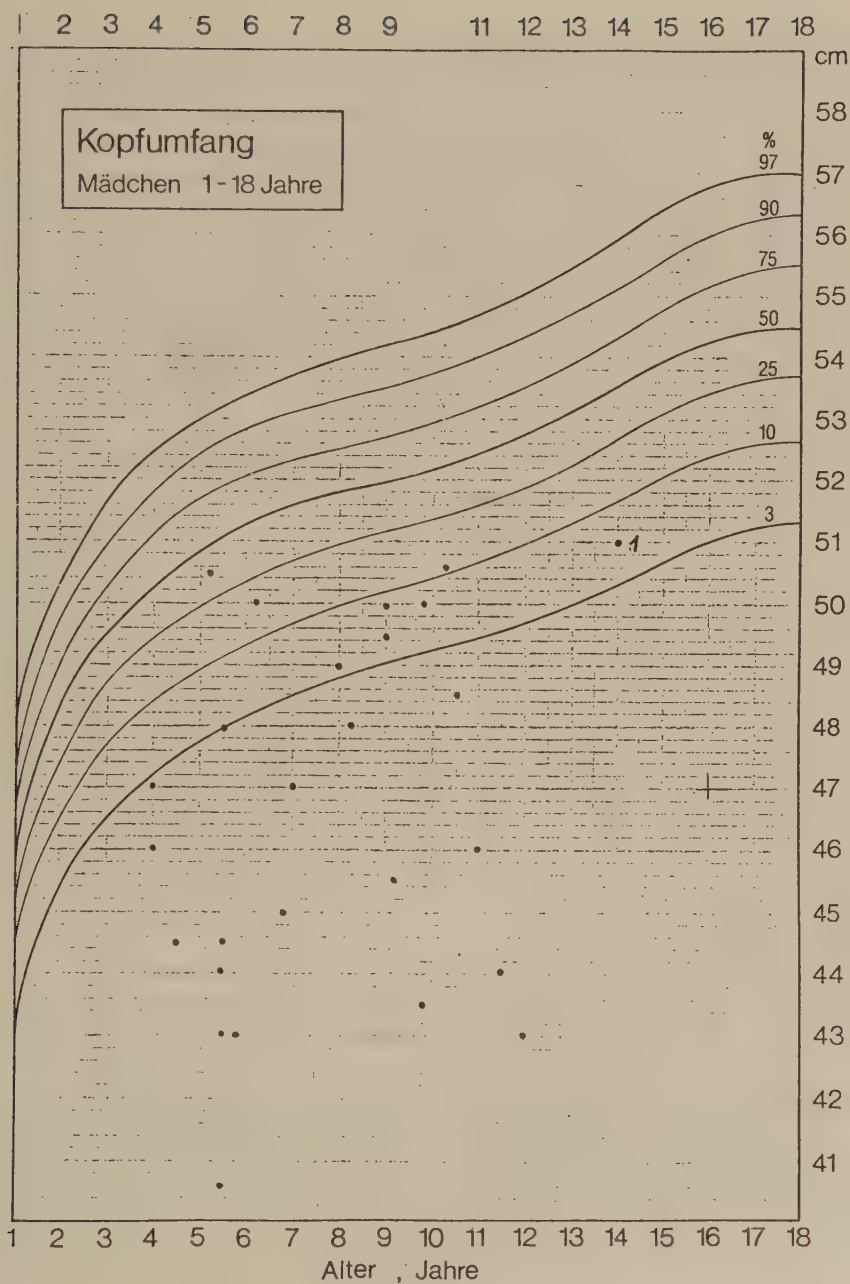


Abb. 15, 16, 17, 18 (Seiten 44 - 47): Kopfumfangmessungen









5.1.3.2. Augenregion / Sehfunktion

Viele wichtige Symptome des C.d.L. Syndroms sind in der Augenregion lokalisiert.

Als erstes sind hier die auffällig dichten, diffusen Augenbrauen zu nennen, die bei 112 von 125 Kindern (90%) zu beobachten sind. In der überwiegenden Anzahl der Fälle (101 von 125 = 81%) besteht eine Synophris. Bei einigen Kindern wachsen die Augenbrauen nach medial diffus beidseits auf die Nasenwurzel. In seltenen Fällen bestehen diverse Wirbel.

Die Wimpern sind extrem lang und dicht (87 von 125 = 70%) häufig stark geschwungen (49 von 125 = 39%). Bei gut der Hälfte der Kinder (35 von 65 = 55%) besteht ein weiter Intercanthalabstand (Abb.19).

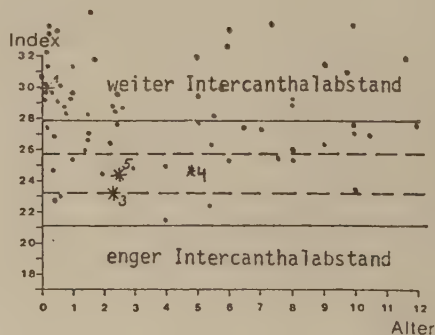
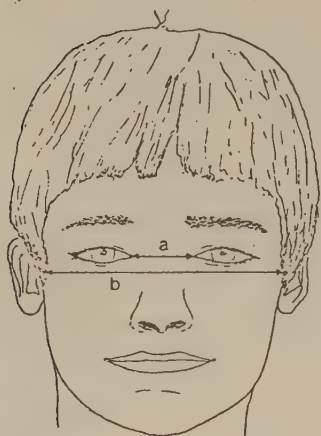


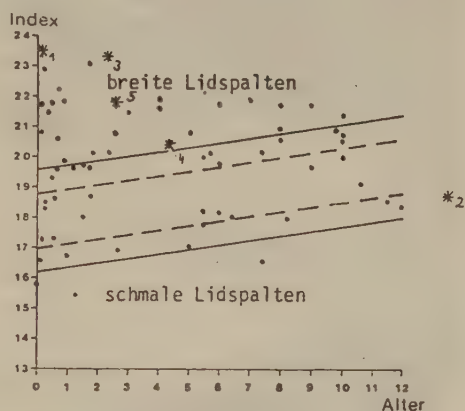
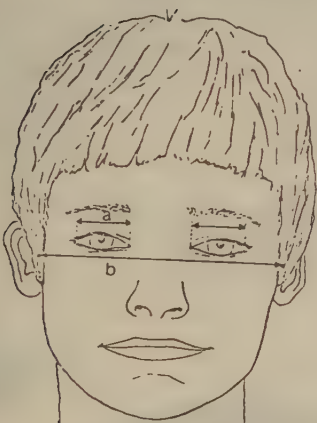
Abb. 19: Photometrie: Intercanthalabstand

Wie in Abb.19 gut zu erkennen ist, liegt ein großer Teil der Patienten, besonders Kleinkinder in der anthropometrischen Messung deutlich über der 97. Perzentile.

Die Lidspalten erscheinen bei subjektiver Betrachtung in vielen Fällen breit. In der anthropometrischen Messung bestätigt sich dieser Eindruck. Bei 23 von 60 Kindern (38%) liegt die Lidspaltenbreite über der 97. Perzentile, viele der übrigen Patienten liegen im oberen Normbereich. Nur 3 Patienten von 60 (5%) sind unterhalb der 3. Perzentile zu finden. (Abb. 20)

In einigen Fällen besteht eine meist einseitige Ptosis (19 von 125 = 15%). Nur selten liegt ein Epicanthus medialis vor (11 von 125 = 9%). Knapp die Hälfte der Patienten besitzt eine leicht antimongoloide Lidachse (52 von 125 = 42%). Relativ oft ist eine leichte Cyanose um die Augenregion zu beobachten (31/236 = 13%).

Abb. 20: Photometrie: Lidspaltenbreite



Nur wenige Autoren berichten über die Sehfunktion der Kinder. Bei 31 von 236 Kindern liegt ein Strabismus vor (13%). Bei weniger als 5% der Kinder besteht eine zum Teil hochgradige Myopie, bei weniger als 3% der Kinder ein rotatorischer Nystagmus. In Einzelfällen sind Megalocornea, Microphthalmus, Microcornea, Katarakt, Optikusatrophie, chronische Keratokonjunktivitis und Chorioretinitis mit Makuladegeneration bekannt. Diese Augenerkrankungen liegen in ihrer Häufigkeit jedoch unter 1%.

Abb. 21 : Augenregion der C.d.L. Patienten

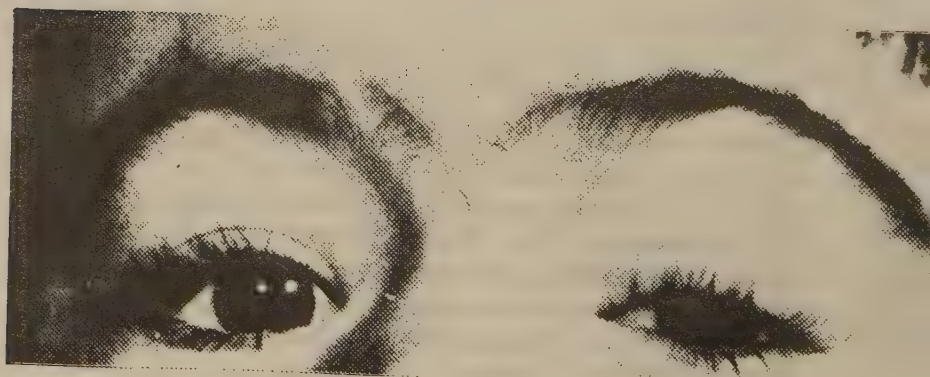
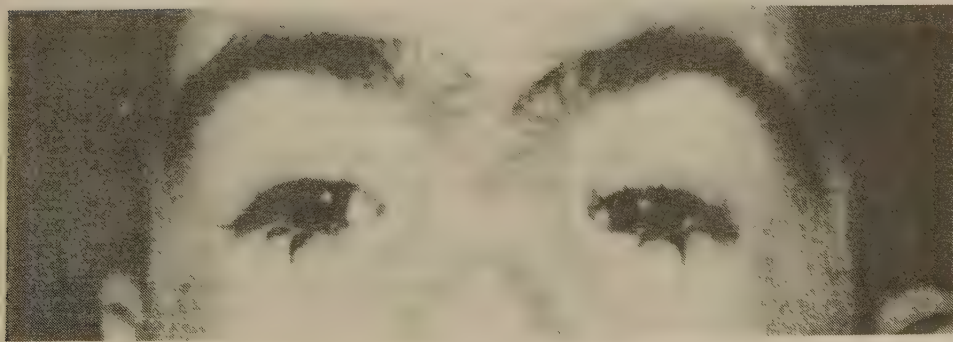
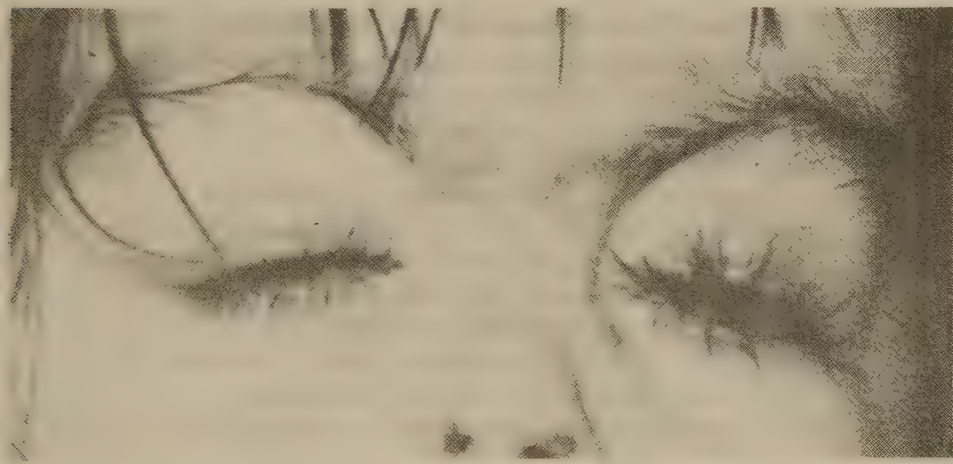


Abb. 22: Augenregion der C.d.L. Patienten



5.1.3.3. Nasenregion

Die Nasenwurzel erscheint bei der überwiegenden Anzahl der Patienten als breit (114/125 = 91%). Die Nasenwurzel wird in der Literatur in vielen Fällen als eingesunken beschrieben. Auf Frontalphotos läßt sich dies schwer überprüfen, jedoch besteht immerhin ein subjektiver Eindruck, der dies bestätigt. In der Anthropometrie wird dies jedoch widerlegt. Von 13 Kindern (davon 5 eigene Patienten) wies nur 1 Kind eine eingesunkene Nasenwurzel auf, 3 Kinder hatten anthropometrisch eine prominente Nasenwurzel, 1 Kind lag im unteren Normbereich. Der subjektive Eindruck wird wohl durch die breite Nasenwurzel hervorgerufen (Abb. 23).

In der Literatur wird der Nasenrücken überwiegend als kurz beschrieben. In der Anthropometrie erweist sich der Nasenrücken in der Tendenz jedoch als eher lang. Von 13 Patienten (davon 5 eigene Patienten) liegen 5 im oberen Normbereich und 1 über der 97. Perzentile (zusammen 46%) (Abb. 24).

Die Nasenbodenebene wird in der Literatur durchgehend als evertiert beschrieben. Die Anthropometrie zeigt jedoch, daß von 13 Patienten (davon 5 eigene Fälle) 8 im mittleren Normbereich liegen (61%), und 4 sogar im oberen Normbereich (30%). Nur 1 Patient zeigt eine evertierte Nasenbodenebene. Diese Fehlbeurteilung in der Literatur dürfte dadurch zu erklären sein, daß wohl evertierte Nasenlöcher häufig mit einer evertierten Nasenbodenebene gleichgesetzt werden (Abb. 25).

Abb. 23: Photometrie: Nasenwurzeltiefe

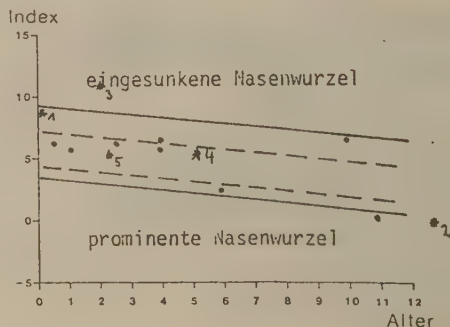
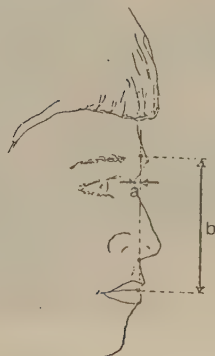
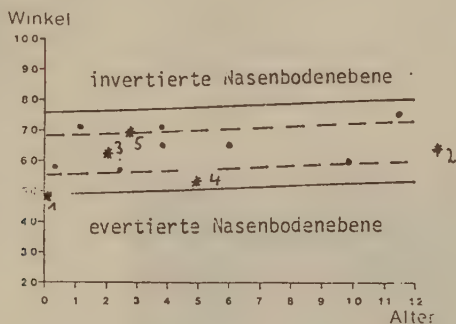
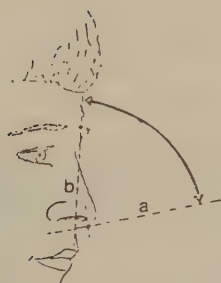
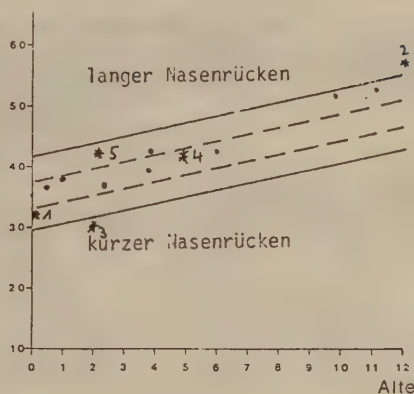


Abb. 24, 25: Photometrie: Nasenrückenlänge, Nasenbodenebene



Nasenbodenwinkel: $\frac{\text{Nasenbodenebene a}}{\text{Profilinie b}}$

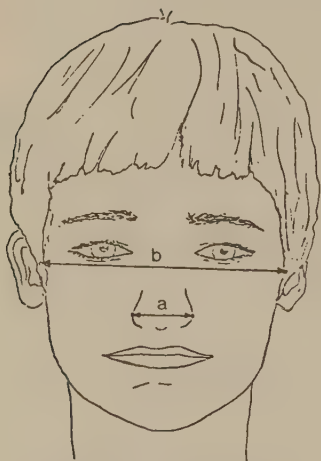
Die Nasenspitze ist häufig kugelig bis knollig (85/125 = 68%), manchmal auch abgeflacht und breit. Die Nasenflügel setzen breit ausladend in großen Abstand voneinander an. In der Anthropometrie wird der große Nasenflügelabstand bestätigt. 32 von 65 Patienten (49%) liegen über der 97. Perzentile. Weitere 15 Patienten (23%) liegen im oberen Normbereich. Nur 8 von 65 Patienten (12%) liegen im unteren Normbereich oder unterhalb der 3. Perzentile.

Die Nasenlöcher sind deutlich evertiert (87 von 125 = 69%) sowie groß und rund (97 von 125 = 78 %).

Das Nasenseptum ist häufig sehr schmal . Die Nase wirkt bei kleinen Kindern zu groß und wird in der Literatur vorwiegend als Stupsnase beschrieben.

Ähnlich wie bei der Augenregion wird besonders bei Neugeborenen oft eine perinasale Cyanose beschrieben ($31/236 = 13\%$).

Abb. 26: Nasenflügelabstand



Nasenflügelabstand: $\frac{\text{Nasenflügelabstand } a}{\text{Jochbogenbreite } b}$

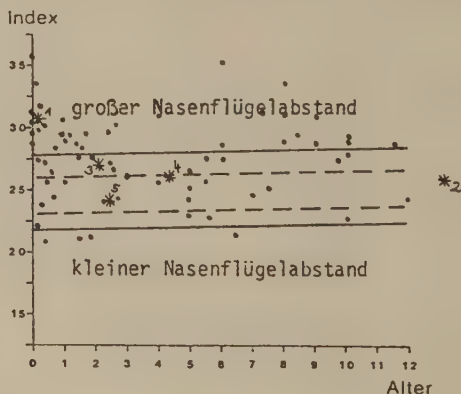
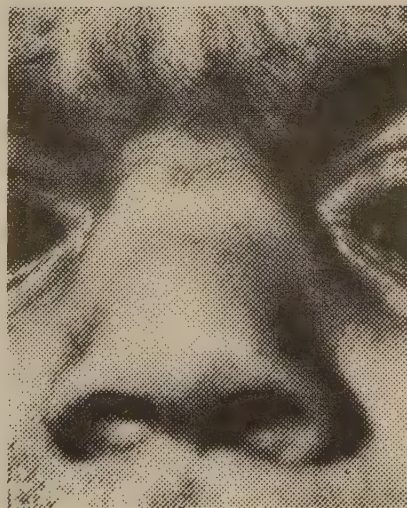
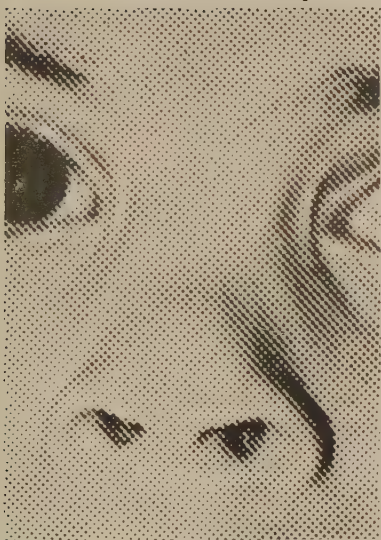
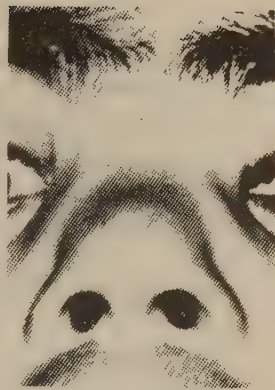
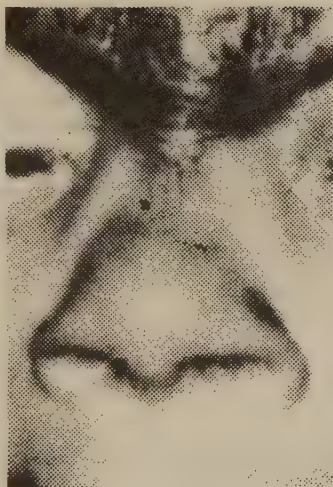
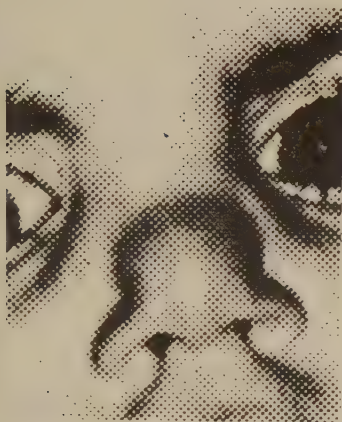


Abb. 27: Nasenregion der C.d.L. Patienten



5.1.3.4. Mundregion

Die Mundregion der Cornelia-de-Lange Patienten ist relativ unspezifisch. In der Literatur ist bei vielen Patienten eine maxilläre Prognathie vermerkt. Dies bestätigt sich in der Anthropometrie der Oberkieferprominenz. Von 13 Patienten (davon 5 eigene Fälle) liegen 3 oberhalb der 97. Perzentile (23%) und weitere 7 Patienten (54%) im oberen Normbereich.

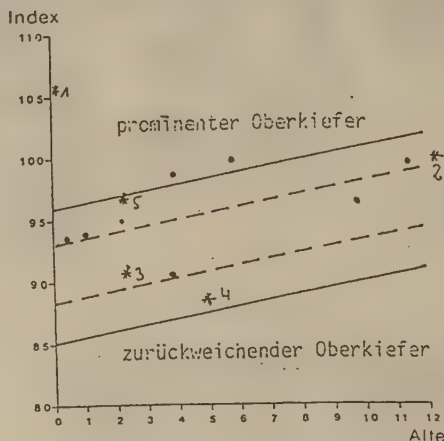
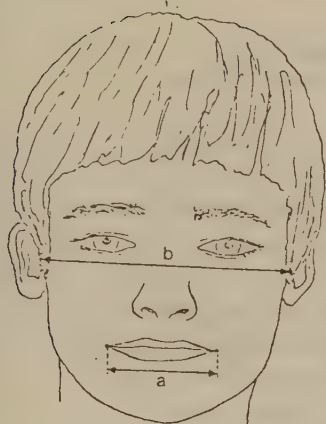


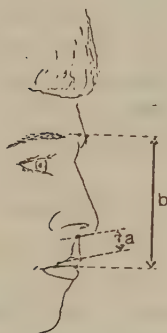
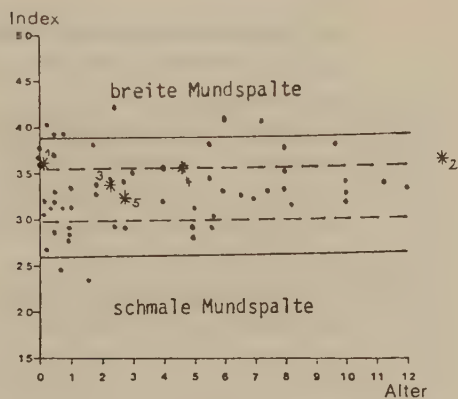
Abb. 28: Photometrie: Oberkieferregion

Die Integumentaloberlippe wirkt sehr oft verlängert, was die anthropometrischen Messungen in der Tendenz aufzeigen. Von 13 Patienten (davon 5 eigene Fälle) liegen 2 Patienten oberhalb der 97. Perzentile (15%) und weitere 3 Patienten (23%) liegen im oberen Normbereich. Nur 1 Patient wies einen kurzen, unterhalb der 3. Perzentile liegenden Nasolabialabstand auf (Abb. 30). Das Philtrum ist breit und divergierend, die Philtrumsäulen wirken in diesen Fällen eher verstrichen (63 von 125 = 50%). Der häufig offen gehaltene Mund zeigt eine leicht nach unten gebogene Mundspalte (81 von 125 = 65%).

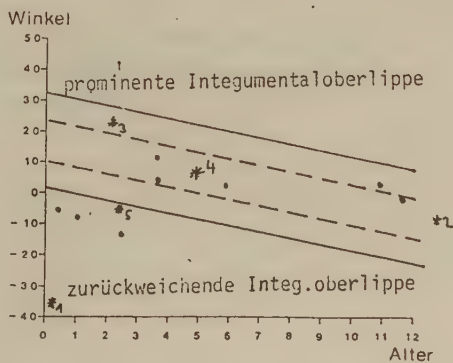
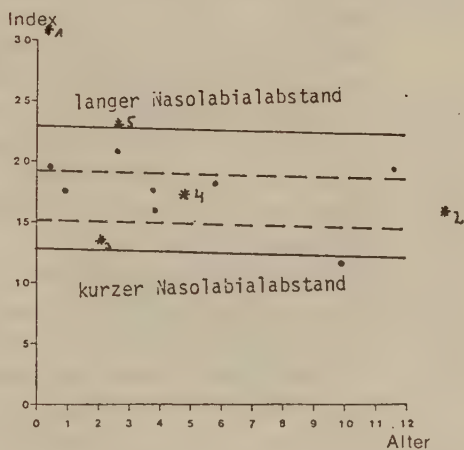
Abb. 30, 31, 32: Mundbreite, Nasolabialabstand, Oberlippenwinkel



Mundbreite: $\frac{\text{Mundbreite } a}{\text{Jochbogenbreite } b}$



Nasolabialabstand: $\frac{\text{Nasolabialabstand } a}{\text{Mittelgesichtsnöhe } b}$



Die Mundspaltenbreite ist normal. Die Messungen der Mundspaltenbreite zeigen Streuungen entsprechend der Normalbevölkerung (Abb. 30).

Die Meßwerte des Winkels zwischen der Integumentaloberlippe (Subnasale - Philtrumeinschnitt) und der Profillinie (Ophryon - Subnasale) zeigen eher kleine Werte, und damit eine Tendenz zur Steilstellung bzw. eine eher zurückweichende Integumentaloberlippe an (Abb. 31).

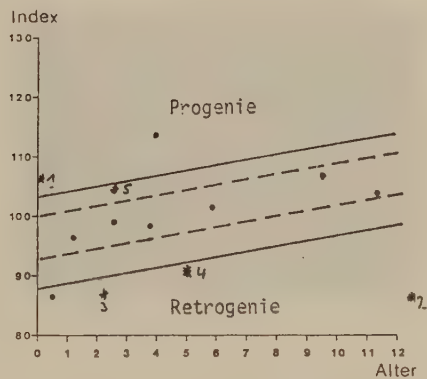
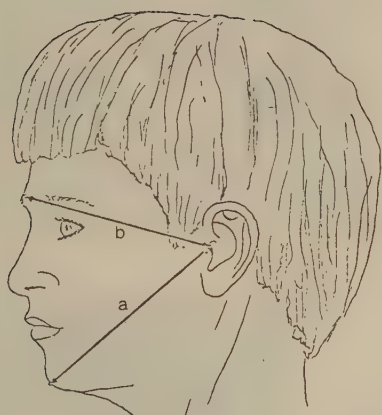
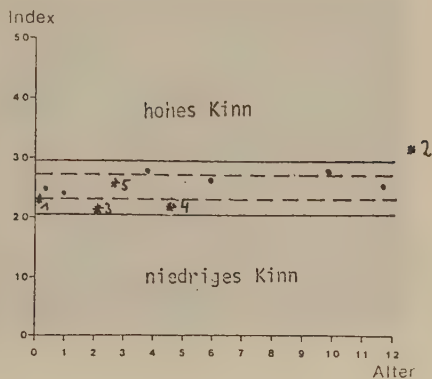
Die Schleimhautoberlippe erscheint in der überwiegenden Anzahl der Fälle invertiert (102 von 125 = 82%) und verläuft bogenförmig (36 von 125 = 29%). Der Philtrumeinschnitt ist wegen der verstrichenen Philtrumsäulen schlecht zu erkennen. In der Mitte der Oberlippe ist bei manchen Patienten mundwärts ein kleiner, dreiecksförmiger Fortsatz zu beobachten (43 von 125 = 34 %).

Die Schleimhautunterlippe kann evertiert (59 von 125 = 47%) oder invertiert (57 von 125 = 46%) sein. Bei den evertierten Schleimhautunterlippen ist sehr häufig (45 von 125 = 36%) nur das mittlere Drittel nach außen gerichtet, die mundwinkelnahen Abschnitte wirken eher invertiert. Bei 38 von 125 Patienten (30%) zeigt die Schleimhautunterlippe einen konvexbogigen Einschnitt.

Die Integumentalunterlippe ist sehr häufig kurz und zurückweichend (82 von 125 = 66%) . Hier findet sich dann in der Regel ein tiefer Sulcus mentolabialis (45 von 125 = 36%).

In der Literatur wird häufig ein kleines Kinn beschrieben. In den anthropometrischen Messungen kann dies nicht bestätigt werden (Abb. 32, 33). Die Messungen zeigen Streuungen entsprechend der Normalpopulation. Die gilt ebenso für die Messungen der Kinnprominenz. Auch hier zeigen die Messungen eine normale Variabilität entsprechend der Normalbevölkerung.

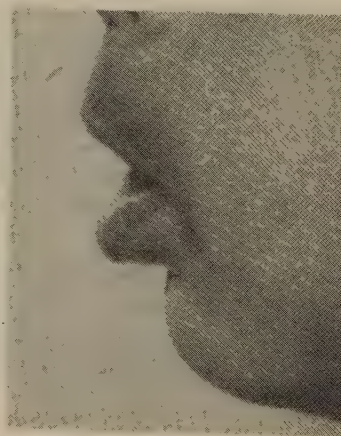
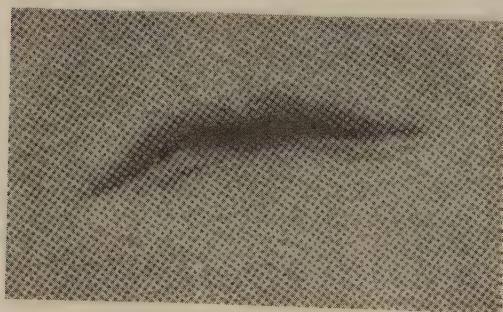
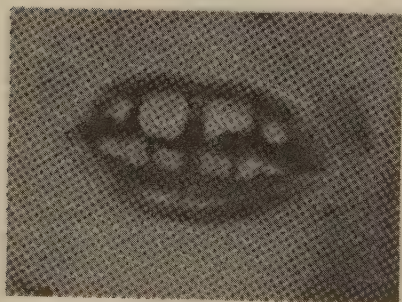
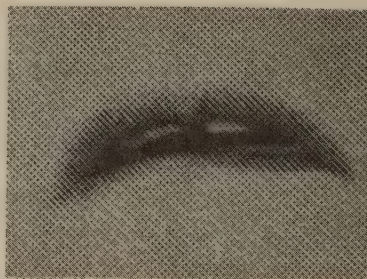
Abb. 32, 33: Photometrie: Kinnhöhe, Kinnprominenz



Die Zähne stehen häufig weit auseinander und unregelmäßig (59 von 125 = 47%). Einzelne Zahnanlagen können fehlen. In einigen wenigen Fällen bestehen auffällige Zahnformen und Mikrodontie. Nur selten kommt eine Hypoplasie des Zahnfleisches vor.

Der Gaumen ist häufig schmal und hoch (45 von 125 = 36%), manchmal spitzbogenförmig. In 11 von 236 Fällen (5%) kamen Gaumenspalten vor.

Abb. 34: Mundregion der C.d.L. Patienten

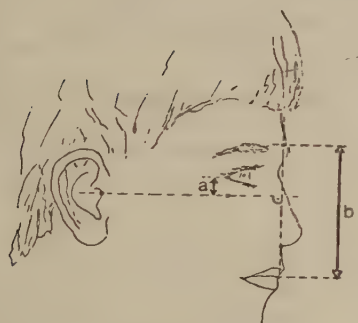


5.1.3.5. Ohrregion / Hörfunktion

Die Beurteilung der Merkmale in der Ohrregion bzw. der Ohrmorphologie ist problematisch. In der Literatur wird das Ohr nur selten beachtet. Nur in 21 Fällen waren Vergrößerungen von der Ohrregion möglich, und davon waren nur 13 (davon 5 eigene Kinder) zu vermessen.

In 64 von 236 Fällen (27%) wird das Ohr als tiefansetzend beschrieben. Die Anthropometrie beweist das Gegenteil.

Von 13 Patienten (davon 5 eigene Fälle) waren 5 Patienten (38%) unterhalb der 3. Perzentile, also im Bereich der hochsitzenden Ohren. Weitere 6 Patienten (46%) waren im unteren Normbereich gelegen. Kein einziger Patient lag im Bereich der tiefsitzenden Ohren.



Ohrhöhe: $\frac{\text{Ohrhöhe zum Augenspiegel } a}{\text{Mittelgesichtshöhe } b}$

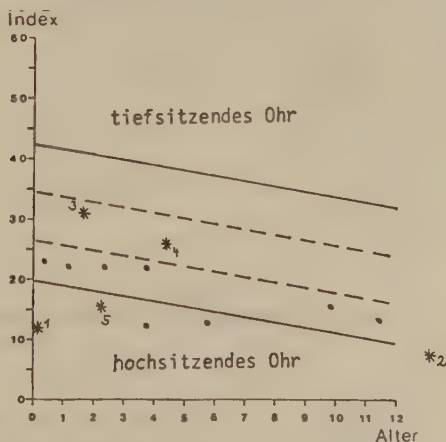


Abb. 35: Photometrie: Ohrhöhe

Die Ohrenmuscheln sind in der Regel wohlgeformt. Nur 1 Kind hatte völlig dysplastische Ohrenmuscheln.

Die Ohrenmuscheln erscheinen eher zu groß für das jeweilige Alter des Patienten. (Abb. 38 und 39). In der Anthropometrie erscheinen

die Ohren eher breiter als normal. 4 Patienten von 13 (davon 5 eigene Fälle) liegen oberhalb der 97. Perzentile (30%), weitere 2 Patienten liegen im oberen Normbereich (15%). Die Länge der Ohren zeigt bei den Messungen eine normale Streuung entsprechend der Normalpopulation.

Häufig ist die Ohransatzlinie nach hinten geneigt. So liegen in den anthropometrischen Messungen 5 von 13 Patienten (38%) oberhalb der 97. Perzentile, weitere 2 Patienten (15%) liegen im oberen Normbereich.

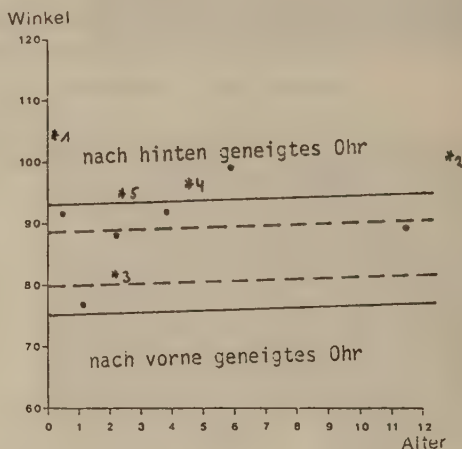


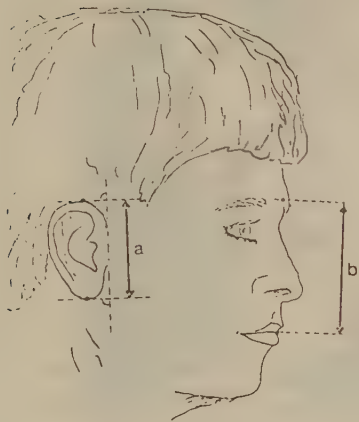
Abb. 36: Photometrie: Ohrinsertionswinkel

In 6 von 21 Fällen sind die Ohrmuscheln deutlich abstehend (28%). Auffallend ist der dicke, lange und breite Lobulus (9 von 21 = 42%), der manchmal etwas abgeknickt ist. Die Incisura intertragica ist schmal und relativ tief (8 von 21 = 38%).

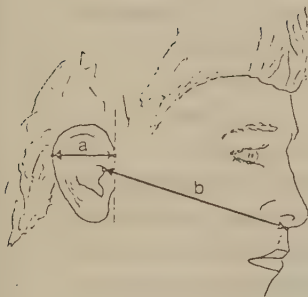
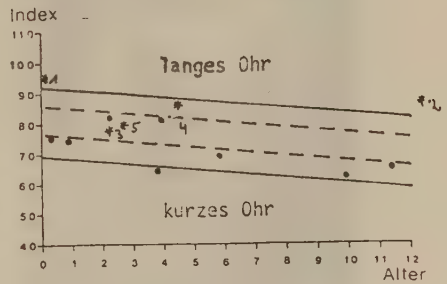
Es existieren nur wenige Angaben über die Hörfunktion. In 2 Fällen wird eine Atresie des äußeren Gehörgangs (einmal einseitig, einmal beidseitig) erwähnt. Des weiteren sind bei einem Kind die äußeren Gehörgänge als außergewöhnlich eng

beschrieben. Eine Schwerhörigkeit wurde in drei Fällen festgestellt.

Abb. 37, 38: Photometrie: Ohrlänge, Ohrbreite



Ohrlänge: $\frac{\text{Ohrlänge } a}{\text{Mittelgesichtshöhe } b}$



Ohrbreite: $\frac{\text{Ohrbreite } a}{\text{Subnasalradius } b}$

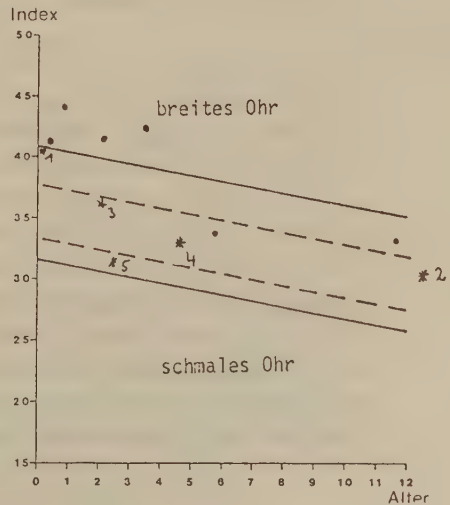
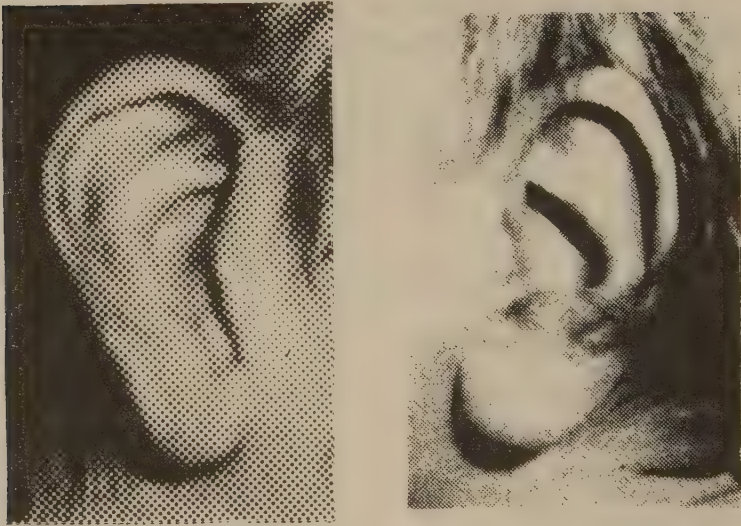


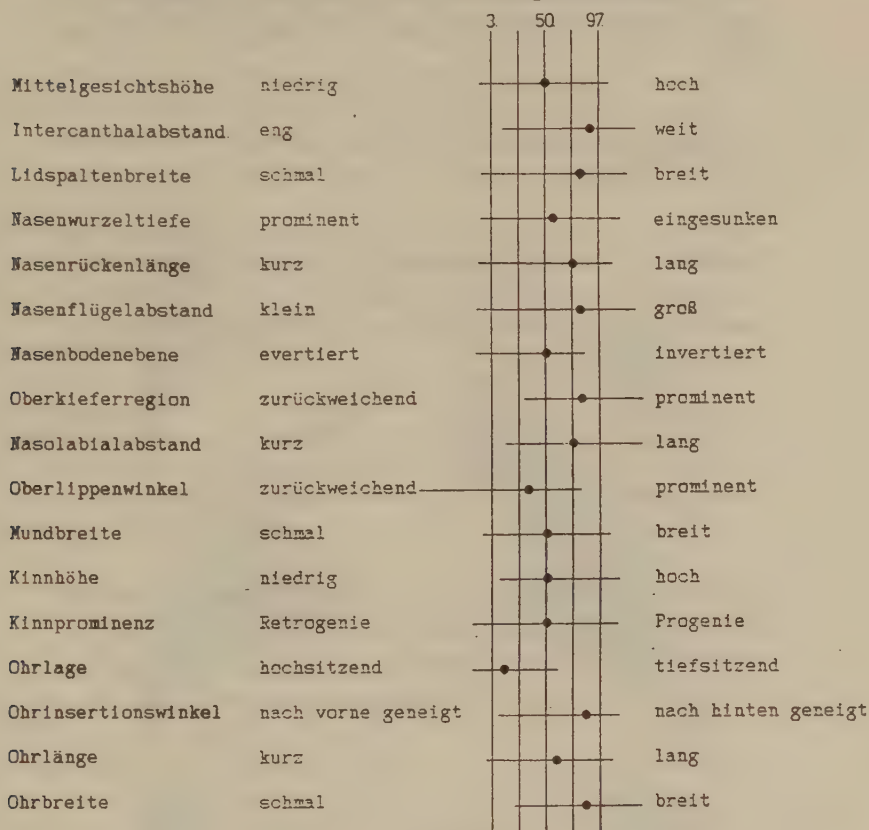
Abb. 39: Ohren der Cornelia-de-Lange Patienten



5.1.3.6. Photometrieprofil

Um die anthropometrischen Ergebnisse noch einmal im Zusammenhang darzustellen, wurde ein "Photometrieprofil" erstellt. Dazu wurde in der jeweiligen anthropometrischen Graphik eine 50% Mediane gelegt (die Hälfte der Meßpunkte darüber, die Hälfte der Meßpunkte darunter), die die Punktwolke in zwei Teile spaltet. Diese "Mediane", sowie der Höchste und der Niedrigste der gemessenen Werte für die Cornelia-de-Lange Syndrompatienten werden dann in eine Graphik eingetragen, welcher eine Normalverteilung zu Grunde liegt. Somit ist es möglich, Abweichungen der Syndrompatienten in einzelnen Meßwerten vom Normalkollektiv zu erkennen.

Abb. 40: Photometrisprofil der Cornelia-de-Lange Patienten



Wie Abb. 40 zeigt, ist der Intercanthalabstand anthropometrisch im allgemeinen zu weit, die Lidspalte zu breit, der Nasenrücken eher zu lang, der Nasenflügelabstand groß, die Oberkieferregion prominent, die Integumentaloberlippe eher gerade gestellt bzw. zurückweichend, das Ohr hochsitzend, der Ohransatz nach hinten geneigt und die Ohrmuschel etwas zu breit. Für die Mittelgesichtshöhe, die Nasenwurzeltiefe, die Neigung der Nasen-

bodenebene, die Mundspaltenbreite, die Kinnhöhe, die Kinnprominenz und die Ohrmuschellänge wurden Normalwerte erhalten.

5.1.4. Stamm

Grundsätzlich ist der Körperstamm der Patienten schlecht oder überhaupt nicht im Hinblick auf kleinere oder größere Phänotyp-anomalien beschrieben. Eine Überprüfung der Originalbeschreibungen war nicht möglich.

5.1.4.1. Hals

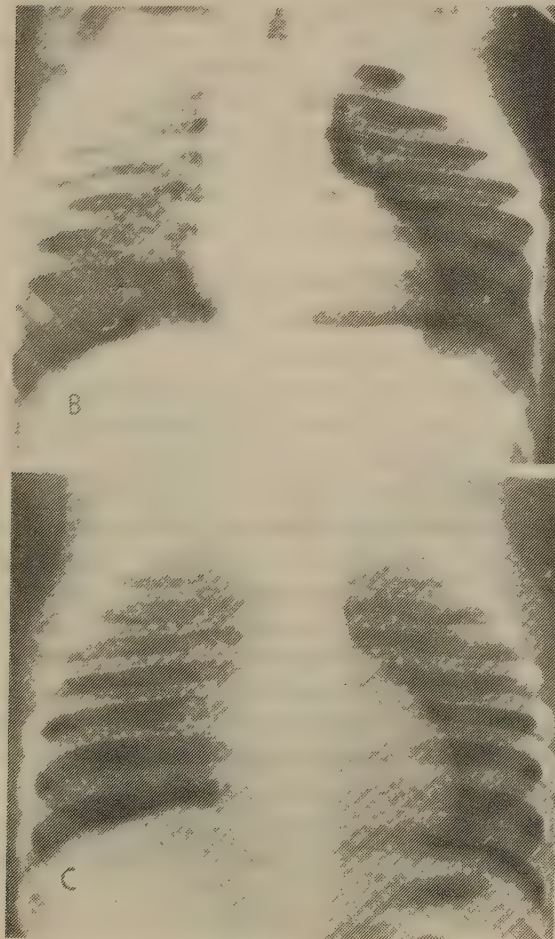
Der Hals der Patienten ist in der Regel auffallend kurz (92 von 125 = 74%) und erscheint häufig zu breit (34 von 125 = 27%). Einige Patienten besitzen überschüssige Hautfalten (13 von 125 = 10%). Bei 2 von 236 Fällen besteht ein Pterygium colli.

5.1.4.2. Thorax und Wirbelsäule

Die große Mehrheit der Patienten hat einen äußerlich unauffälligen Thorax. Lediglich die Mamillen sind in 18 von 236 Fällen (8%) hypoplastisch oder weit auseinanderliegend. Sehr selten (5 von 236 = 2%) wird von einer Trichterbrust berichtet. Radiologische Untersuchungen bei einigen Patienten ergaben zusätzlich folgende Befunde, über deren Häufigkeit bzw. Syndromspezifität keine Aussagen gemacht werden können:

Leichte Kyphose und Skoliose der WS, Spina bifida occulta im Bereich der unteren HWS und LWS, Synostosen der 1. und 2. Rippe, Fehlen der Rippenknorpel am Sternum, Halsrippen, hypoplastische 1. Rippe sowie kurze Claviculae. Bei fast allen (12 von 15 = 80%) radiologisch untersuchten Patienten werden die Rippen als dünn und flach, fast horizontal verlaufend beschrieben.

Abb. 41: Röntgenthorax von C.d.L. Patienten (Kurlander et De Myer 1967)



Insgesamt ist bei 65 von 236 Fällen (28%) eine Auffälligkeit des Herzens beschrieben. Etwa die Hälfte davon beschränkt sich auf die Erwähnung eines Herzgeräusches, in der Regel ein Systolikum. In fallender Anzahl werden folgende Fehlbildungen in einzelnen Fällen erwähnt: Linksherzhypertrophie, offener Ductus Botalli, Ventrikelseptumdefekt, Pulmonalstenose mit Rechtsherzhypertrophie, Vorhofseptumdefekt, Fallot Tetralogie, Aortenisthmusstenose sowie Aortenhypoplasie und Cardiomegalie.

5.1.4.3. Abdomen und Becken

Zu diesem Bereich sind häufig Hernien beschrieben. An der Spitze steht hier die Inguinalhernie, die bei 29 von 236 Patienten (12%) beschrieben ist. Seltener ist die Umbilicalhernie (8 von 236 = 3%).

Das knöcherne Becken ist in der Regel unauffällig. In wenigen Fällen (4 von 236 = 1,6%) ist eine Coxa valga mit Acetabulumwinkeln unter 15 Grad beschrieben.

In Einzelfällen werden eine Vielzahl von Organmißbildungen erwähnt: Zystennieren, Hufeisennieren, Hydronephrose mit Hydroureter, Doppelnieren, hypoplastische Nieren.

Typische Mißbildungen des Intestinaltrakts gibt es offenbar nicht. Die radiologische Darstellung des Magen-Darm-Traktes sowie einige pathologische Untersuchungen ergaben in fallender Anzahl folgende, seltene Befunde: Der Oesophagus einiger Kinder zeigte keine Peristaltik; oft war dieser Befund mit einer Hiatushernie bzw. einem Kardiaspasmus kombiniert. Diese Stenosen führten in der Folge zur Dilatation der Speiseröhre. Der Magen ist ansonsten unauffällig. Einige Pylorusstenosen werden erwähnt. Beim Darm sind in einigen Fällen eine Malrotation, eine fehlende Fixierung sowie Meckel'sche Divertikel beschrieben.

5.1.4.4. Genitale

Das Genitale der männlichen C.d.L. Patienten kann unterentwickelt sein (11 von 117 = 10%). Es sind eine Hypoplasie von Penis, Skrotum und Hoden sowohl einzeln als auch kombiniert beschrieben. In wenigen Fällen (2 von 117) wurde eine Hypospadie diagnostiziert.

Bei knapp der Hälfte der Buben (54 von 117 = 46%) liegt eine Retentio testis vor, wobei nicht näher zwischen Kryptorchismus, Leistenhoden oder ektohem Hoden unterschieden wird.

Bei weiblichen Patienten finden sich wenig Angaben über auffällige Merkmale. Bei 8 von 119 Mädchen (7%) wird eine Hyperplasie der großen und kleinen Schamlippen sowie der Clitoris erwähnt, bei 5 von 119 (5%) eine Hypoplasie der großen Schamlippen.

5.1.5. Extremitäten

5.1.5.1. obere Extremitäten

Die Fehlbildungen der oberen Extremitäten zeigen eine große Variationsbreite.

Bei 187 von 236 Fällen (79%) finden sich nur relativ diskrete Anomalien: Häufig wirken die Arme zu kurz und die Hände klein (57 von 236 = 24%). In 74 von 236 Fällen (31%) kann im Ellenbogengelenk nicht ganz auf 180 Grad gestreckt werden, Pronation und Supination des Unterarmes sind dann eingeschränkt. In radiologischen Untersuchungen zeigte sich in einigen dieser Fälle eine Subluxation und Hypoplasie des Radiusköpfchens (Abb. 42).

Die Finger sind kurz und konisch zulaufend (33 von 236 = 14%).

Sehr oft setzt der Daumen proximal an (172 von 236 = 72%). Radiologische Untersuchungen ergaben als Erklärung dafür ein hypoplastisches, kurzes und verbreitertes Metacarpale I. Der 5. Finger ist kurz und das Endglied nach medial gebogen (142 von 236 = 60%) = Brachyklinodaktylie V. In radiologischen Untersuchungen zeigt sich hier eine Hypoplasie der Phalanx media V. (Abb. 43)

Abb. 42: Beispiele für Subluxation des Radiusköpfchens
(Kurlander et De Myer 1967)

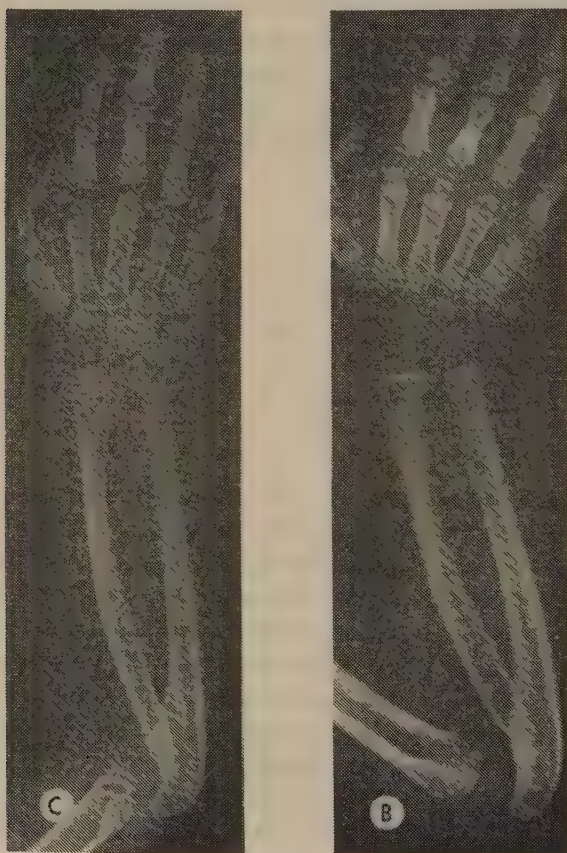
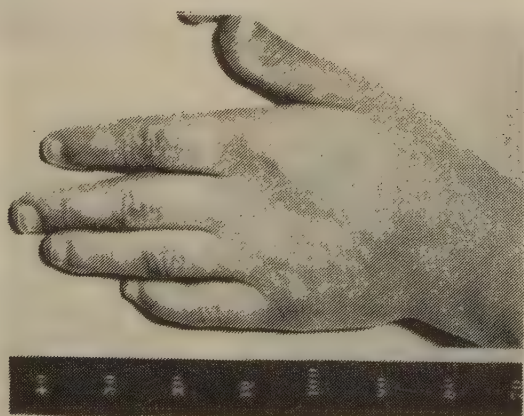


Abb. 43: Beispiele für kleinere Anomalien der Hände
(Kurlander et De Myer 1967, Beck 1974)

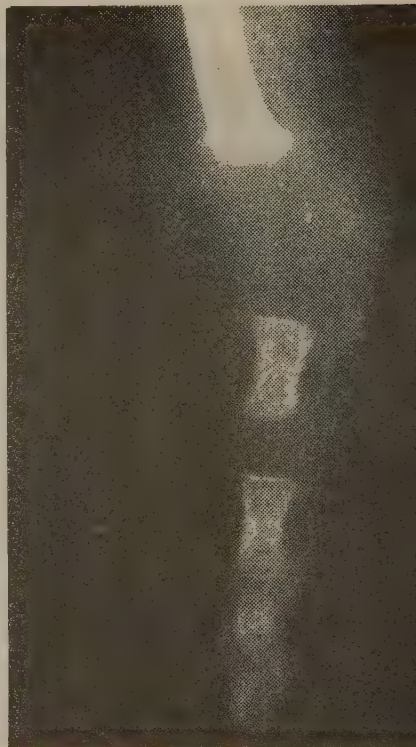


In 21% der Fälle (49 von 236) bestehen schwere Mißbildungen der Arme und Hände. Diese reichen über Phokomelie (14 von 236 = 15%) bis zu isolierten Fehlbildungen der Hand und des Unterarms. Bei 2 Patienten ist eine Schwimmhautbildung im Ellbogengelenk beschrieben. An den Händen können einzelne Finger nicht angelegt sein. In den meisten Fällen besteht zusätzlich eine Mißbildung der Mittelhand, Handwurzel, des Handgelenks oder des Unterarms. In diesen Fällen wirkt die Hand klauenartig oder es entsteht der Eindruck einer Spalthand. Radiologische Untersuchungen dieser Patienten ergeben in verschiedener Ausprägung folgende Befunde: Hypoplasie bzw. Aplasie von Humerus, Ellenbogengelenk, Ulna und Radius; Aplasie der Carpalknochen, verschiedener Metacarpalia und Phalangen.

Abb. 44: Verschiedene Formen von Hand- und Unterarmfehlbildungen
(Literaturpatienten)



Abb. 45: Verschiedene Formen von Hand- und Unterarmfehlbildungen
(Literaturpatienten)



5.1.5.2. untere Extremitäten

Im Gegensatz zu den oberen Extremitäten liegen an den unteren Extremitäten in der Regel keine Fehlbildungen vor.

Die Füße sind oft klein (57 von 236 = 24%). Häufig wird eine partielle Syndaktylie vom 2. und 3. Zeh beschrieben (108 von 236 = 46%). In einigen Fällen dürfte es sich nur um eine Zygodaktylie handeln. Bei einigen Patienten überragen einzelne Zehen benachbarte Zehen (15 von 236 = 6%). Dies ist in der Regel durch einen unregelmäßigen Zehenansatz bedingt. (Abb. 46)

Unspezifische Fehlbildungen der Füße, wie Klumpfuß oder Plattfuß dürften etwas über dem Durchschnitt der Normalbevölkerung liegen. Schwere Mißbildungen sind nur in 2 Fällen bekannt.

Abb. 46: typische Fehlbildungen der Füße (Literaturpatienten)



5.1.6. Integument

Die Haut der Patienten ist in der Regel trocken, dünn und durchscheinend. Sie wird häufig als Cutis marmorata beschrieben (59 von 236 = 25%). Insgesamt bei 9 Kindern wurden Hämangiome gefunden. Bei 2 Patienten lag ein Naevus flammeus im lateralen Gesichtsbereich vor. Bei 71 von 125 Patienten (57%) wird eine temporal verstärkte Venenzeichnung beschrieben.

Bei 147 von 236 Patienten (62%) liegt eine Hypertrichose, besonders im Bereich des Gesichtes, des Rückens und der Oberschenkel vor. Sie scheint während der Kindheit besonders auffällig zu sein.

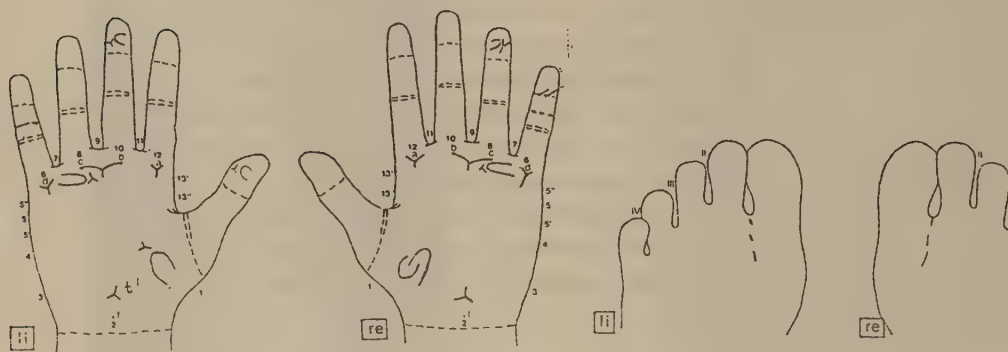
5.1.7. Dermatoglyphen

Nur in weniger als 10 Fällen wurden Hautleisten näher untersucht. Bei 110 von 236 Patienten (47%) wurde eine Vierfingerfurche festgestellt. Bei einigen Patienten wurde eine generelle Hypoplasie der Hautleisten festgestellt.

Bei der Beurteilung der eigenen Patienten wurden die Symptome von Schaumann und Alter (1976) zum Vergleich herangezogen:

- Häufung von seltenen Radialschleifenmustern auf den Fingerbeeren anderer als der Zeigefinger
- wenige Wirbelmuster auf den Fingerbeeren
- Interdigitaltriradius bc
- transversales oder schräges Schleifenmuster im I4 Feld
- distaler axialer Triradius
- bemusterter Thenar
- einzelne Beugefurche auf dem 5. Finger
- Sandalenfurche

Abb. 47: Phantombild typischer Dermatoglyphen der C.d.L.
Patienten



5.1.8. Laborbefunde

Die laborchemischen Untersuchungen sind praktisch immer unauffällig. Nur in wenigen Einzelfällen wurden pathologische Befunde erhoben.

Es ist kein laborchemischer Parameter bekannt, der beim Cornelia-de-Lange Syndrom typisch verändert wäre.

5.1.9. Zusammenfassung der neudefinierten und verworfenen Merkmale nach der Literaturanalyse

Nach intensivem Literaturstudium ergaben sich einige, häufig als syndromtypisch beschriebene Merkmale, die nur bei weniger als 10 Prozent der Kinder in Wirklichkeit zu finden waren. Andererseits konnten insbesondere durch exakte Phänotypanalyse eine Reihe von Merkmalen neu als syndromtypisch definiert werden.

1. Schwangerschaft, Geburt und Neugeborenenperiode

Die häufig als syndromtypisch beschriebenen schwachen fetalen Bewegungen sind nur bei 19 von 236 Kindern (8%) belegt, und somit wohl nicht syndromtypisch. Das gleiche gilt für kindliche Krampfanfälle oder besonders träge körperliche Aktivität. Beides dürfte nicht häufiger zu finden sein als in der Normalpopulation. Auch das angeblich cloweske Wesen der C.d.L. Kinder konnte nicht verifiziert werden.

Andererseits ist immerhin bei 37 von 236 Fällen (16%) eine Schwangerschaftsdauer von weniger als 38 Wochen beschrieben. Im Vergleich zur Normalbevölkerung bedeutet dies eine mehr als doppelt so hohe Rate an Frühgeburten.

2. Kopf allgemein

Zum Gesicht allgemein ist zu sagen, daß bei mehr als der Hälfte der Kinder eine betont breite Wangenregion auffällt.

3. Augenregion

Die als syndromtypisch beschriebene mongoloide Lidspaltenstellung muß verworfen werden. Diese Kinder sind eindeutig die Ausnahme.

Dagegen fällt bei genauer Betrachtung der Kinder und anthropometrischer Ausmessung eine deutlich über dem Durchschnitt der Bevölkerung liegende Lidspaltenbreite auf ($23/60 = 38\%$ >97.P.).

4. Nasenregion

Die Nase wird meist als klein, mit abgeflachter Nasenwurzel beschrieben. Dies kann so nicht aufrechterhalten werden. Vielleicht entsteht der Eindruck einer kleinen Nase durch den wenig aufgerichteten Nasenrücken. Jedenfalls ist anthropometrisch keine reduzierte Nasenrückenlänge nachzuweisen. Im Gegenteil: die Nase ist meßtechnisch sogar eher lang ($6/13 = 46\%$ >75.P.). Das gleiche gilt für die eingesunkene Nasenwurzel. Die Nasenwurzel ist breit ($114/125 = 91\%$), aber nicht konstant abnorm tief eingesunken oder prominent. Zusätzlich fällt bei der Nase die häufig kugelige Spitze ($85/125 = 68\%$) auf. Der Nasenflügelabstand ist weit ($32/65 = 49\%$ >97.P.), die Nasenlöcher sind auffallend groß ($97/125 = 78\%$).

5. Mundregion und Gebiß

Auch in der Mundregion konnten durch exakte Phänotypanalyse neue Merkmale definiert werden und andere Merkmale verworfen werden: Die Oberkieferregion ist prominent (Tragion/Subnasale bezogen auf Ophryon/Subnasale). Die Oberlippe konnte meßtechnisch als relativ steilgestellt (zurückweichend) ermittelt werden ($5/13 = 38\%$ >97.P.). Die in der Literatur beschriebenen schmalen Lippen können als eher invertierte, schmale Schleimhautoberlippe verifiziert werden. Die Schleimhautunterlippe jedoch kann evertiert oder invertiert sein. Die Integumentalunterlippe ist kurz ($82/125 = 66\%$) und mündet in einen tiefen Sulcus mentolabialis.

Der in der Literatur häufig erwähnte kleine Mund ließ sich anthropometrisch nicht bestätigen. Die Mundspaltenbreite entspricht der Streuung unter der Normalbevölkerung.

6. Ohrregion

Trotz geringer Fallzahl konnten für die in der Literatur nur selten beurteilten Ohren einige neue Merkmale definiert werden: Die Ohren erscheinen breit ($6/13 = 45\%$ 75.P.) und sind abstehend ($6/21 = 28\%$). Die in der Literatur als tiefansetzend beschriebenen Ohren sind meßtechnisch eindeutig eher hochsitzend ($5/13 = 38\%$ 97.P.). Der Ohransatz ist nach hinten geneigt ($7/13 = 53\%$ 75.P.).

Der Lobulus ist groß und dick, die Incisura intertragica tief und schmal.

7. Stamm

Viele der in der Literatur beschriebenen typischen Merkmale am Körperstamm mußten verworfen werden. So lag die Häufigkeit der hypoplastischen Mamillen ($18/236 = 8\%$) deutlich unter 10%.

Weitere Merkmale, wie weiter Mamillenabstand, zylindrischer Rumpf, kurzer Stamm, Spina bifida occulta, Wirbelfehlbildungen, kleiner Nabel, sacrales Grübchen und Hypospadie sind nur in Einzelfällen beschrieben und wohl nicht häufiger als im Bevölkerungsdurchschnitt.

Immerhin 10% der Fälle wies überschüssige Hautfalten am Hals auf. 80% der von Radiologen untersuchten C.d.L. Patienten wiesen Rippenanomalien auf (dünn, flach, horizontal verlaufend). Eventuell könnte dies den in der Literatur beschriebenen zylindrischen Rumpf bedingen.

8. obere und untere Extremitäten

In der Literatur werden im Bereich der oberen Extremitäten oft dysplastische Nägel als syndromtypisch erwähnt. Dies ließ sich nicht nachweisen. Dagegen werden in 14% der Fälle ($33/236$) sich nach distal verjüngende Finger beschrieben.

Die im Bereich der unteren Extremitäten beschriebene Verringerung des Acetabularwinkels ließ sich nicht gehäuft nachweisen.

Insgesamt konnten durch genaue Phänotypanalyse 22 neue Merkmale als typisch für das C.d.L. Syndrom definiert werden, während 19 als syndromtypisch gewertete Merkmale aus der Literatur verworfen werden mußten.

5.1.10. Syndromspezifische Merkmale

Im Folgenden wird eine Zusammenfassung der von mir aus den Literaturauswertungen erarbeiteten syndromspezifischen Merkmale gegeben (> 10% Häufigkeit).

Schwangerschaft, Geburt und Neugeborenenperiode

Messungen

Frühgeburt	37/236 = 16%
erniedrigtes Geburtsgewicht<3. Perz.	73/125 = 58%
Geburtskopfumfang<3. Perzentile	102/118= 86%
Geburtslänge<3. Perzentile	102/118= 86%
postpartale Atemstörungen, Cyanose	97/236 = 41%
Trinkschwäche	85/236 = 36%
rauhes, heiseres Schreien	76/236 = 32%

Entwicklung, Krankengeschichte

Minderwuchs	90/111 = 81%
Untergewicht (größenbezogen)	32/105 = 30%
psychomotorische Entwicklungsretardierung	224/236= 95%
geistige Retardierung	231/236= 98%
verzögerte Skelettreifung	
verzögerte Dentition	
Infektanfälligkeit	
Muskeltonusregulationsstörungen	

Kopf allgemein

Microcephalie	108/125= 86%
Brachycephalie	64/127 = 50%
niederer Stirnhaaransatz	89/125 = 71%
tiefer Nackenhaaransatz	
dichtes Haupthaar	227/236= 96%
breite Wangenregion	73/125 = 58%
faziale Hypertrichose	95/125 = 76%
temporal verstärkte Venenzeichnung	71/125 = 57%

Augenregion

Messungen

dichte, diffuse Augenbrauen	112/125= 90%	
Synophris	101/125= 81%	
lange, dichte Wimpern	87/125 = 70%	
stark geschwungene Wimpern	49/125 = 39%	
breite Lidspalten (>97.P.)		23/60 = 38%
niedrige Lidspalten/Ptoxis	19/125 = 15%	
weiter Intercanthalabstand (>97.P.)		36/65 = 55%
antimongoloide Lidspaltenstellung	52/125 = 42%	
Strabismus	31/236 = 13%	
Cyanose um die Augen	31/236 = 13%	

Nasenregion

breite Nasenwurzel	114/125= 91	
langer Nasenrücken (>75.P.)		6/13 = 46%
großer Nasenflügelabstand (>97.P.)		32/65 = 49%
kugelige Nasenspitze	85/125 = 68%	
große, runde Nasenlöcher	97/125 = 78%	
evertierte Nasenlöcher	87/125 = 69%	
Cyanose um die Nase	31/236 = 13%	

Mundregion und Gebiß

prominente Oberkieferregion (>75.P.)		10/13 = 77%
lange Integumentaloberlippe (>75.P.)		5/13 = 38%
steilgestellte, zurückweichende Integumentaloberlippe(<3.P.)		5/13 = 38%
verstrichene Filtrumsäulen	63/125 = 50%	
invertierte Schleimhautoberlippe	102/125= 82%	
bogenförmige Schleimhautoberlippe	36/125 = 29%	
dreieckiger Fortsatz an Oberlippe	43/125 = 34%	
hoher Gaumen	45/125 = 36%	
Zahnstellungsanomalien	59/125 = 47%	
nach unten gebogene Mundspalte	81/125 = 65%	
konvexbogiger Einschnitt Unterlippe	38/125 = 30%	
kurze Integumentalunterlippe	82/125 = 66%	
tiefer Sulcus mentolabialis	45/125 = 36%	
Cyanose um Mundregion	31/125 = 13%	

Ohrregion und Gehör

	Messungen
breite Ohren (>75.P.)	6/13 = 45%
hochstehende Ohren (<3.P.)	5/13 = 38%
nach hinten geneigte Ohren (>75.P.)	7/13 = 53%
abstehende Ohren	6/21 = 28%
tiefe, schmale Incisura intertrag.	8/21 = 38%
großer, dicker Lobulus	9/21 = 42%

Stamm

kurzer Hals	92/125 = 74%
breiter Hals	34/125 = 27%
überschüssige Hautfalten am Hals	13/125 = 10%
dünne, fast horizontal verlaufende Rippen	12/15 = 80%
unspezifische Herzfehler	65/236 = 28%
Inguinalhernien	29/236 = 12%
Genitalhypoplasie	11/117 = 10%
ektoper Hoden	54/117 = 46%

obere Extremitäten

reduzierte Ellbogenstreckung	74/236 = 31%
kleine Hände	57/236 = 24%
konisch zulaufende Finger	33/236 = 14%
proximal ansetzender Daumen	172/236 = 72%
Brachyclinodaktylie V	142/236 = 60%
schwere Fehlbildungen	49/236 = 21%

untere Extremitäten

kleine Füße	57/236 = 24%
partielle Syndaktylie II/III	108/236 = 46%

Integument

Cutis marmorata	59/236 = 25%
Hypertrichose	147/236 = 62%

Dermatoglyphen

(nach Schaumann und Alter 1976)

- Häufung von seltenen Radialschleifenmustern auf den Fingerbeeren anderer als der Zeigefinger
- wenige Wirbelmuster auf den Fingerbeeren
- Interdigitaltriradius bc
- transversales oder schräges Schleifenmuster im I4 Feld
- distaler axialer Triradius
- bemusterter Thenar
- einzelne Beugefurche auf dem 5. Finger
- Sandalenfurche

Vierfingerfurche

110/236= 47%

5.2. Genetik

5.2.1. Chromosomenaberrationen

Weitaus die meisten Patienten mit C.d.L. Syndrom weisen einen unauffälligen Chromosomensatz auf. Nur in 23 von 236 untersuchten Fällen werden Auffälligkeiten beschrieben, auf die hier näher eingegangen werden soll (siehe Tabellen).

6 Autoren erwähnen insgesamt 9 Fälle, die in ihrem Chromosomensatz azentrische Fragmente erhalten (Jervis et Simson 1963, Bishun et Morton 1965, Dodge 1965, Tirlea 1970, Hooft et al 1965, Berg et al 1967). Hier erhebt sich die Frage, ob es sich um Kulturartefakte, inaktives Material oder um chromosomal bedingte Dysmorphiesyndrome (Fehldiagnosen des C.d.L. Syndroms) handelt. Da es sich ausschließlich um ältere Literatur handelt (1963 -1970), läßt sich diese Frage mangels Differentialfärbung der infrage kommenden Segmente retrospektiv nicht klären.

In 3 weiteren Fällen von Chromosomenaberrationen liegen balancierte Translokationen vor (Geudeke et al 1963, Payne et Maeda 1965, Craig et Luzatti 1965). Hier ist keine Karyotyp-Phänotyp-Korrelation anzunehmen, zumal jeweils verschiedene Chromosomen betroffen sind. Das Zusammentreffen eines C.d.L. Syndroms und einer balancierten Translokation ist vielmehr als zufällig und unabhängig voneinander anzusehen.

Die restlichen 11 Fälle teilen sich wie folgt auf: 1968 berichtet Calo von einem Fall eines C.d.L. Syndroms mit einem Chromosomenmosaik 46, XY/45, X. Bereits Grosse et Opitz (1971) weisen in ihrem Artikel auf dieses Kind hin und interpretieren das Mosaik als Kulturartefakt. Gleiches gilt für das von Payne et Maeda (1965) beschriebene Kind mit einer Deletion am langen Arm eines Chromosoms 11.

Beide Kinder gehören vom Phänotyp her zweifellos zum Formenkreis des Syndroms, sodaß ich ebenfalls ein Kulturartefakt für am wahrscheinlichsten halte.

Bei dem nächsten von Gans et Thuston (1965) beschriebenen Fall eines C.d.L. Syndroms mit einer Deletion am Chromosom 17 ist die Beurteilung schwieriger. Die Beschreibung des Kindes ist sehr dürftig. Das Kind starb im Alter von 50 Tagen an einer Pneumonie. Der Pathologe beschreibt als Besonderheiten eine Gaumenspalte, einen Ventrikelseptumdefekt sowie polycystische Nieren. Das abgedruckte Photo des Gesichtes des Kindes zeigt viele syndromspezifische Merkmale. Da im Artikel wörtlich steht: "Chromosome studies by Prof. P. suggested deletion of chromosome 17", scheint mir, daß schon damals gewisse Zweifel an der Richtigkeit der durchgeführten Chromosomenanalyse bestanden. Eine endgültige Beurteilung dieses Falles scheint retrospektiv ebenfalls nicht möglich.

1968 veröffentlichte Broholm et al den Fall einer "vererbten Chromosomenaberration bei einem Mädchen mit Zeichen des C.d.L. Syndroms". Die Chromosomenaberration konnte damals noch nicht genau identifiziert werden. 1981 haben Eeg-Oloffsen et Lindgren das gleiche Kind und seine Familie nochmals untersucht. Hierbei wurden bei der Mutter und 2 weiteren, gesunden Töchtern eine balancierte Translokation zwischen den Chromosomen 5,9, und 13 gefunden, während bei dem betroffenen Kind eine nicht-balancierte Translokation mit einer partiellen Trisomie des langen Arms am Chromosom 13 diagnostiziert wurde. Das Kind weist phänotypisch einige Merkmale des C.d.L. Syndroms auf, erscheint im Gesamteindruck jedoch eher untypisch (siehe Photo). Die Anamnese ist weitgehend untypisch. C.d.L. typische Dysmorphien der Extremitäten fehlen, jedoch wird an der linken Hand ein zusätzlicher Finger und am linken Fuß ein zusätzlicher Zeh beschrieben. Dies ist ein häufiges Symptom der kompletten und partiellen distalen Trisomie 13 (Patau-Syndrom.). Im Herzkatheder konnte eine Pulmonalstenose festgestellt werden.

Zusammenfassend dürfte es sich bei diesem Kind um kein C.d.L. Syndrom handeln. Jedoch wird deutlich, wie genau Anamnese, phänotypischer Befund und Chromosomenanalyse erstellt werden müssen, um eine Verwechslung zu vermeiden.

Die restlichen 7 Fälle weisen entweder isolierte partielle Trisomien 3q auf oder durch Inversionen 3 entstandene Trisomien 3q kombiniert mit einer Deletion 3p. Auf diese Fälle wird in der Diskussion nochmals ausführlich eingegangen.

Insgesamt ergab diese Auswertung keinen Anhalt für eine konstante mikroskopisch nachweisbare Chromosomenaberration als Ursache des C.d.L. Syndroms. Sie zeigte vielmehr, daß Merkmale des C.d.L. Syndroms bei verschiedenen chromosomal-bedingten Dysmorphiessyndromen vorkommen, und zu Fehldiagnosen führen können.



Abb. 48: Photos des Patienten von Broholm et al (1968)
(partielle Trisomie 13q)

Tabelle 1: Chromosomenaberrationen

1. unspezifische Chromosomenveränderungen

Autor	Karyotyp Kind	Karyotyp Vater/ Mutter
Jervis et Simson (1963)	46, XY, + azentr. Fragment 46, XY, + azentr. Fragment 46, XY, + azentr. Fragment 46, XY, + azentr. Fragment	
Bishun et Morton (1965)	46, XY, + azentr. Fragment	
Dodge (1965)	46, XY, + azentr. Fragment	
Tirlea (1970)	46, XX, + azentr. Fragment	
Hoof et al (1965)	46, XX, + azentr. Fragment	
Berg et al (1967)	46, XY, + azentr. Fragment	46, XY, + azentr. Fragment 46, XX

2. balancierte Karyotypen

Geudeke et al (1963)	46, XY, t(5; 22)	46, XY/ 46, XX
Payne et Maeda (1965)	46, XY, t(4; 11)	
Craig et Luzatti (1965)	46, XY, t(6; 12)	46, XY/ 46, XX

3. unbalancierte Karyotypen

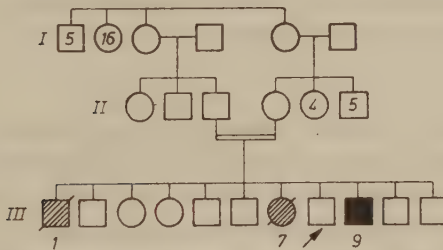
Falek et al (1965)	46, XX, dup(3)(q25-q29)	46, XY/ 46, XX, t(3;6)
Wilson et Schmickel (1977)	46, XX, dup(3)(q25-q29) 46, XY, dup(3)(q25-q29) 46, XY, inv dup (3q) 46, XX, dir dup (3q)	46, XY/ 46, XX, t(3;6) 46, XY, t(3;6)/ 46, XX 46, XY/ 46, XX 46, XY/ 46, XX
Sciorra et al (1979)	46, XY, inv dup (3q)	46, XY/ 46, XX
Centerwall et al (1977)	46, XX, dup (3q)	
Broholm et al (1969)	46, XX, -5+der(5) t(5;9;13)(q23,p24,q22)	46, XY/ 46, XX, t(5;9;13)
Payne et Maeda (1965)	46, XY, del (11)q	
Gans et Thuston (1965)	46, XY, del (17)	
Calo (1970)	46, XY / 45, X0	

5.2.2. Stammbaumbelastungen

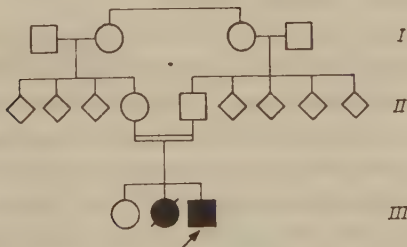
Der weitaus größte Teil der Familienstammbäume von Patienten mit C.d.L. Syndrom ist unauffällig. Die Fälle treten in der Regel sporadisch auf. Nur in 15 der insgesamt 190 informativen Fälle fanden sich Besonderheiten in der Familienanamnese (siehe Stammbäume).

In 3 von 190 Fällen mit Angaben zur Familienanamnese besteht eine Konsanguinität der Eltern.

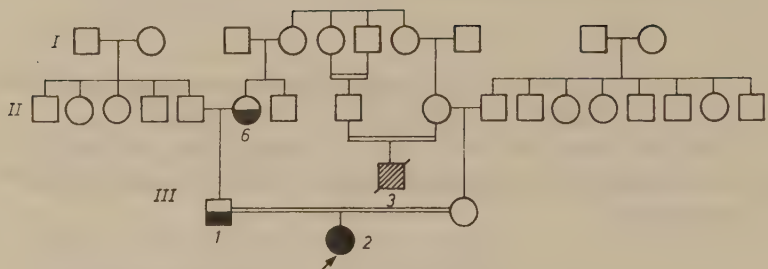
Abraham et Russel (1968)



Pearce et Pitt (1967)



Borghi et al (1954)



II/6 : eingeschränkte Ellbogenstreckung, Klinodaktylie V,
proximal ansetzender Daumen

III/1: Geburtsgewicht < 2000 g, schmaler Gaumen, + siehe II/6

III/3: psychomotorische Entwicklungsretardierung, keine
Sprache, Grunzlaute, breite Augenbrauen, lange Wimpern,
hypertrophische Zunge, Krampfanfälle

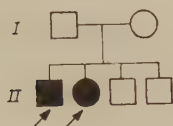
In der Familie von Pearce und Pitt (1967) waren unter 3 Kindern blutsverwandter Eltern ein Mädchen und ein Junge mit dem C.d.L. Syndrom betroffen. In der Familie von Abraham und Russel (1968) waren unter 11 Kindern blutsverwandter Eltern außer einem Knaben (Indexpatient) wahrscheinlich ein weiterer Knabe und ein Mädchen betroffen (beide verstorben). Beide Fälle könnten auf einen autosomal rezessiven Erbgang hinweisen.

In der Familie von Borghi et al (1954) mit C.d.L. Syndrom bei einem Kind blutsverwandter Eltern hat der Vater und die Großmutter väterlicherseits Mikrostigmata im Sinne des Syndroms. Ferner war ein verstorbener Cousin des Indexpatienten, dessen Eltern ebenfalls blutsverwandt sind, aufgrund der beschriebenen Auffälligkeiten wahrscheinlich Syndromträger. Diese Familienbeobachtung weist trotz der Konsanguinität wegen des Auftretens von Syndrommerkmalen in der Aszendenz und kollateralen Verwandtschaft eher auf einen dominanten Erbgang mit variabler,

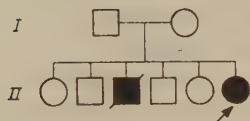
unterschiedlicher Penetranz und Expressivität bzw. auf eine polygene/multifaktorielle Ätiologie hin.

In 4 von 190 Fällen mit Angaben zur Familienanamnese sind 2 oder mehr Kinder beiderlei Geschlechts bei gesunden Eltern von dem Syndrom betroffen.

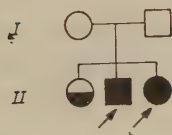
Westermann et al (1977)



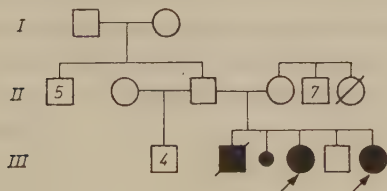
Lieber et al (1973)



Milot et Demay (1972)



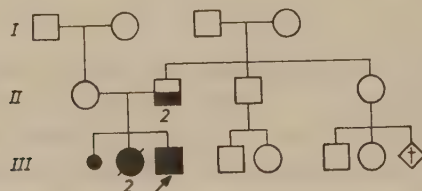
Beratis et al (1971)



Diese Fälle wären mit einem autosomal rezessiven Erbgang zu vereinbaren, unter der Voraussetzung, daß Mikrostigmata bei Familienangehörigen, insbesondere bei den Eltern durch sorgfältige Stammbaumanalyse ausgeschlossen sind.

In 4 von 190 Fällen mit Angaben zur Familienanamnese wurden bei Familienangehörigen (Großeltern, Eltern, Geschwister) Mikrostigmata im Sinne des Syndroms gefunden.

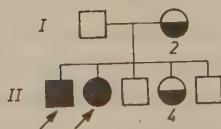
St. A.



II/2 : lange Wimpern, dichte Augenbrauen mit Synophris

III/2: postpartale Asphyxie, hoher Gaumen, Pterygium colli
bei zu kurzem Hals, tiefer Stirn- u. Nackenhaaransatz
Hornhauttrübung, Klumpfüße, Hyporeflexie, Systolikum,
Cutis marmorata, Tod an Pneumonie

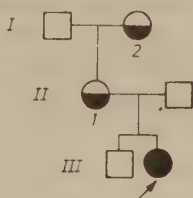
Beck (1974)



I/2 : lange, gebogene Wimpern, Synophris, Klinodaktylie V

II/2: leichte psychomotorische Retardierung, nach unten ge-
zogene Mundwinkel, Hypertrichosis, tiefer Stirn-u.
Nackenhaaransatz, lange Wimpern, Synophris

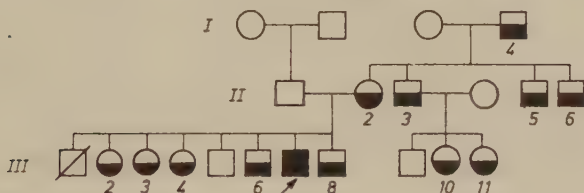
Aberfeld et Pourfar (1965)



I/2 : 4-Finger-Furche, Syndaktylie II/III

II/1: Syndaktylie II/III Zeh, kurze Daumen

Beer et al (1968)



I/4, II/2, 3, 5, 6, III/6, 10, 11: Synophris

III/2: Synophris, lange Augenbrauen, nach vorne gerichtete
Nasenlöcher, hoher Gaumen, Hypertrichosis, Syndaktylie

III/3: siehe III/2; Syndaktylie III/IV, akzessorischer Finger
bds.

III/4: siehe III/2; Syndaktylie III/IV

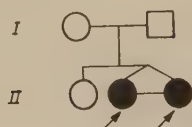
III/6: siehe III/3; nieder sitzende Ohren

III/8: siehe III/6; reduzierte Ellbogenstreckung

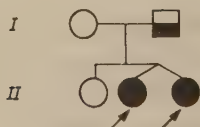
Diese Fälle wären mit einem autosomal dominanten Erbgang oder mit einer multifaktoriellen/polygenen Ätiologie vereinbar. Bei einigen der beobachteten Merkmale ist für sich alleine eine autosomal dominante Vererbung bekannt, sodaß hier grundsätzlich auch ein zufälliges Zusammentreffen mit dem Syndrom vorliegen könnte.

In 4 von 190 Fällen lagen Zwillingsbeobachtungen vor: in 2 Fällen (Watson (1979), Choo et Bianchi (1965) wurde das Syndrom bei eineiigen Zwillingen festgestellt, wobei beide Kinder betroffen sind (Konkordanz); allerdings lag im 2. Fall möglicherweise eine Mikrostigmatisierung des Vaters vor (Syndaktylie II/III. Zeh).

Watson (1979)



Choo et Bianchi (1965)



I/1: Syndaktylie II/III. Zeh

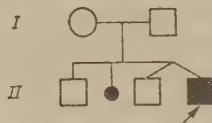
In 1 Fall von 190 Fällen (Carakushansky et Berthier, 1976) wurde das Syndrom bei einem von eineiigen Zwillingen diagnostiziert (diskordant). Diese Familienbeobachtung läßt eine monogene Ätiologie als unwahrscheinlich erscheinen.

In 1 Fall von 190 Fällen (Stevenson et Scott, 1976) wurde das Syndrom bei einem von zweieiigen Zwillingen festgestellt (diskordant).

Carakushansky et Berthier (1976)



Stevenson et Scott (1976)



Auf diese Befunde wird in der Diskussion noch einmal zusammenfassend eingegangen.

6. DISKUSSION

6.1. Problem der Namensbezeichnung: Brachmann-de-Lange Syndrom oder Cornelia de Lange Syndrom

Die in der neueren Literatur veröffentlichten Artikel über das Syndrom erscheinen mit unterschiedlicher Titulierung. Während sich Autoren aus dem angloamerikanischen Bereich weitgehend auf "Brachmann-de-Lange Syndrom" festgelegt haben, wird im restlichen europäischen und außereuropäischen Bereich überwiegend weiterhin an der Bezeichnung Cornelia-de-Lange Syndrom (Typus degenerativus Amstelodamensis) festgehalten. So sind zu dem Syndrom erscheinende Artikel im Index medicus unter dem Stichwort "de Lange Cornelia" zu finden, und auch im Buch von Mc Kusick (1983) über die einem monogenen Erbgang folgenden Erkrankungen ist Brachmann nicht erwähnt.

Der von W. Brachmann im Jahre 1916 veröffentlichte Fall erschien unter dem Titel: Ein Fall von symmetrischer Monodaktylie durch Ulnadefekt, mit symmetrischer Flughautbildung in den Ellenbeugen sowie andere Abnormitäten (Zwerghaftigkeit, Halsrippen, Behaarung). Seiner Beschreibung liegt, wie er selbst berichtet, ein stark geschrumpftes Alkoholpräparat ohne Eingeweide zu Grunde.

Er legte in seinen Ausführungen einen Schwerpunkt auf die Extremitätenmißbildungen, da er glaubte, diesen Fall in eine Reihe von früher veröffentlichten, ähnlichen Fällen einordnen zu können. In den 1933 und 1938 von C.d.Lange veröffentlichten Fällen werden andere Schwerpunkte gesetzt. Sie beschäftigt sich mehr mit der Physiognomie und später mit der Neuropathologie der

betroffenen Kinder. Die folgende Tabelle versucht beide Beschreibungen gegenüberzustellen, um einen Vergleich zu ermöglichen..

Da auch die Photos im Artikel von W. Brachmann keinen weiteren Aufschluß über das Aussehen des Kindes geben, halte ich eine sichere Zuordnung von W. Brachmanns Fall zum C.d. Lange Syndrom für nicht gerechtfertigt. Zwar kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, daß das von Brachmann beschriebene Kind dem C.d.L. Syndrom zuzuordnen ist, da aber das C.d.L. Syndrom hauptsächlich über craniofaziale Dysmorphien definiert ist, und Brachmann dazu fast keine Aussagen macht, werde ich in der weiteren Diskussion nur noch vom C.d.L. Syndrom sprechen.

Alter, Gewicht, Größe	16 Tage, 1600g, 43 cm Länge	1. 17 Mon, 5500g, 65 cm, 41cm
Kopfumfang, Geschlecht	28,5 cm, männlich	2. 6 Mon, 3490g, 55 cm, 37cm
		3. 11 Mon, 4390g, 59 cm, 39cm
Kopf und Gesicht	Fontanelle 2,5x2,5; fliehende Stirn, Augen unauff.	Brachycephalie, Mikrocephalie
	Nase hakenförmig, Prognathie	breite Augenbrauen, Synophris, lange Wimpern, Stupsnase, Nasenlöcher nach vorne zeigend, kleiner Mund, feine Lippen, Mikrognathie
		temporal dilatierte Venen
		Cyanose um Nase, Mund, Augen
		ogivaler Gaumen
Stamm	Halsrippen	unauffällig
obere Extremitäten	kurz + klein; Ellenbogenkontraktur mit Flughautbildung, Hand mit 2 Fingerstrahlen, (knöcherne Fehlbildung Ellbogen/Hand)	kurz und klein; kurze Finger
		Klinodaktylie V
		proximal sitzender Daumen
		(Hand ähnlich dem Schimpansenfuß)
untere Extremitäten	unauffällig	klein, partielle Syndaktylie
		2.+3.Zeh
Geschlechtsmerkmale	Penis-u. Skrotumhypoplasie	-
Behaarung	-	lange, spärliche
		Kopfbehhaarung, deutliche
		Behaarung der Stirn
Psyche	-	psychomotorische Retardierung

Tabelle 2: Merkmale der von W. Brachmann und C.d.Lange beschriebenen Patienten

6.2. Syndromdiagnostik durch Phänotypanalyse

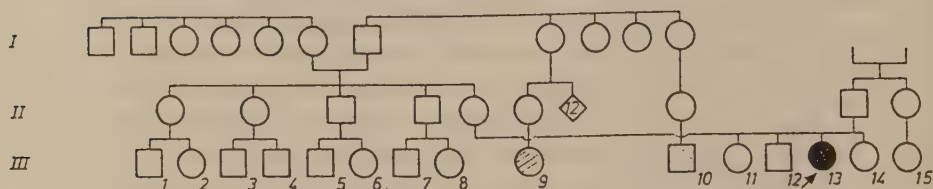
Aus den Phänotypbeschreibungen im Ergebnisteil ist deutlich die Problematik einer Syndromdiagnostik zu erkennen, die sich ausschließlich auf eine Phänotypanalyse beschränken muß. Die Sicherheit der Diagnosestellung basiert auch heute noch auf dem subjektiven Empfinden des Diagnostikers. Versuche, dieses subjektive Empfinden zu objektivieren, stehen noch in den Anfängen. Eine notwendige Voraussetzung für eine Objektivierung der Diagnostik ist die systematische und standardisierte Befunderhebung auf der Basis einer einheitlichen Terminologie bei den einzelnen Patienten, die einen exakten Vergleich mit der Syndromkarte, und damit eine Analyse vorhandener, fehlender und zusätzlicher Merkmalskombinationen ermöglicht. Da in der Literatur praktisch nur eindeutige Syndromfälle veröffentlicht werden, bei denen das Vollbild der Erkrankung vorliegt, kann man davon ausgehen, daß zahlreiche Fälle mit etwas weniger vollständiger Symptomenliste unberücksichtigt bleiben und das Krankheitsbild insgesamt häufiger ist, als bisher angenommen wurde.

Im folgenden soll an 5 Fallbeispielen aus dem Beobachtungsgut der Abteilung für pädiatrische Genetik der Versuch einer Diagnosebegründung unternommen werden, wobei die Variabilität innerhalb der syndromspezifischen Merkmalskombinationen erkannt werden kann.

6.2.1. Fall R.A., * 1967, weiblich

1. Familienanamnese

Die Patientin (Abb. 49) wurde als drittes von vier Kindern gesunder Eltern geboren. Die Mutter war bei der Geburt 35, der Vater 38 Jahre alt.



Die Familienanamnese ist insgesamt unauffällig. Die Eltern stammen beide aus einem kleinen Dorf, eine Konsanguinität ist jedoch nicht bekannt. Zwei entfernte Verwandte der Mutter (III/9, III/10) sind lernbehindert, äußerlich jedoch unauffällig. Über die Familie des Vaters existieren keine genaueren Angaben. Die drei Geschwister der Patientin sind gesund.

2. Schwangerschaft, Entbindung und Neugeborenenperiode

Die Schwangerschaft verlief im wesentlichen unauffällig. Im 1. Monat wurde eine Röntgenthoraxaufnahme durchgeführt. Außer einem Antiemetikum hat die Mutter während der Schwangerschaft keine Medikamente eingenommen; sie trank keinen Alkohol und rauchte nicht. Die fetalen Bewegungen wurden nur schwach verspürt und es lag am Ende der Schwangerschaft etwas vermehrt Fruchtwasser vor. Die Geburt erfolgte zum errechneten Termin, wobei eine intermittierende Wehenschwäche vorlag. Das Geburtsgewicht betrug

2500g; die Geburtslänge und der Geburtskopfumfang sind nicht bekannt. Der erste Schrei war verzögert; das Kind war zyanotisch und wirkte schwach; es konnte nicht an der Brust trinken und erbrach oft im Schwall. Im Alter von 2 - 3 Monaten mußte es stationär wegen Trinkschwäche und schlechtem Gedeihen behandelt werden. Hier fiel auf, daß das Kind für sein Alter verhältnismäßig klein war. Der Kopfumfang betrug damals 35,5 cm. Motorisch war der Säugling altersmäßig entwickelt, jedoch bestand im Bereich der Extremitäten eine deutliche Spastik. Das Kind konnte von Sondenernährung auf Flasche umgestellt werden.

3. Entwicklung / Krankengeschichte

Im Alter von 1 Jahr wurde eine Hyperaminoacidurie und eine Leberverfettung festgestellt, was zur Verdachtsdiagnose einer Speicherkrankheit (Glycogenose Typ I) führte.

Das Kind lernte mit 3/4 Jahren zu sitzen, mit 2 Jahren konnte es frei gehen. Die Sprach- und Sauberkeitsentwicklung waren deutlich verzögert. Mit 4 Jahren besuchte es einen Kindergarten, mit 7 Jahren wurde das Mädchen in eine Lernbehindertenschule eingeschult, von der aus sie jedoch nach 4 Wochen in eine Schule für geistig Behinderte wechselte. Ihr Verhalten ist etwas ängstlich, jedoch insgesamt freundlich und kontaktfreudig. Mit 14 Jahren traten Pubertätszeichen auf (beginnende Mammaentwicklung, Pubes- und Axillabehaarung, Menarche).



Abb. 49: R.A.

4. Befund

Im Alter von 14 Jahren lag die Größe der Patientin mit 140 cm deutlich unter der 3. Perzentile, ihr Körpergewicht bezogen auf ihre Größe mit 55,5 kg deutlich über der 97. Perzentile; der Kopfumfang ist mit 51 cm alterbezogen im unteren Normbereich (3.-10. Perzentile), bezogen auf die reduzierte Körpergröße lag er unterhalb der 25. Perzentile.

Craniofazies

Bei der Patientin findet sich eine Brachycephalie (LBI = 81,8) mit stark abgeflachtem Occiput. Der Kopfumfang liegt im unteren Normbereich. Im Röntgenbild war eine ausgedehnte Pneumatisation des Gesichtsschädels zu erkennen. Die Stirn ist schmal und niedrig, die Stirnhöcker sind hypoplastisch, der Haaransatz ist diffus und stark in die Stirn herabgezogen, besonders lateral. Der Nackenhaaransatz ist ebenfalls tief. Außerdem finden sich diverse Wirbel und ein inverser Haarstrich. Das Haupthaar ist dunkel, derb und dicht.

Die Patientin hat ein rundes Gesicht mit breiten, dicken roten Backen. Dieser Eindruck wird anthropometrisch bestätigt. Der Meßwert der Mittelgesichtshöhe liegt im Bezug auf die Gesichtsbreite deutlich unter der 3. Perzentile (= niederes Mittelgesicht). Es besteht eine leichte faziale Hypertrichosis. Ihr Gesichtsausdruck ist freundlich.

Augenregion

Bei der Patientin liegt eine leicht antimongoloide Lidspaltenachsenstellung bei relativ niedrigen Lidspalten vor. Anthropometrisch zeigt sich, daß die Lidspaltenbreite nur knapp oberhalb der 3. Perzentile liegt und somit die Lidspalten eher schmal sind. Der Intercanthalabstand ist anthropometrisch eher klein und liegt nur wenig oberhalb der 3. Perzentile. Eine Einschränkung ihrer Sehfähigkeit ist nicht bekannt. Außerdem

liegen Unterlidfalten und eine Weichteilschwellung im Oberlidraum vor; die Bulbi liegen tief. Die Patientin hat lange, stark geschwungene Wimpern und breite, dichte, lateral diffus inserierte Augenbrauen mit Synophris über der Nasenwurzel.

Nasenregion

Die Patientin hat eine breite Nasenwurzel. Die Nasenwurzeltiefe liegt meßtechnisch etwa auf der 3. Perzentile im Sinne einer prominenten Nasenwurzel. Der Nasenrücken ist lang (anthropometrisch > 97. P.), breit und leicht behaart. Es besteht ein Weichteilwulst zur Wangenregion. Die Nasenspitze ist breit und kugelig. Die Nasenbodenebenenmessung zeigt wie die Messung des Nasenflügelabstandes Werte im Normbereich. Die Nasenflügel sind niedrig und breit ausladend, die Nasenlöcher groß und quergerichtet, das Nasenseptum schmal. Die Nasenlöcher sind angedeutet evertiert.

Mundregion

Die Oberkieferregion ist leicht prominent (anthropometrisch liegt sie nur wenig unterhalb der 97. Perzentile). Die Integumentaloberlippe ist leicht behaart. Der Nasolabialabstand liegt im Normbereich. Das gleiche gilt für den Winkel zwischen Integumentaloberlippe und Profillinie. Das Philtrum ist breit, die Philtrumsäulen sind nur schwach ausgeprägt. Die Nasolabialfalten sind vertieft. Die Schleimhautoberlippe hat eine Amorbogenform. Die Schleimhautunterlippe ist invertiert und zurückweichend, der Sulcus mentolabialis verstrichen. Außerdem findet sich eine kurze Integumentalunterlippe. Die Mundspaltenbreite liegt meßtechnisch im oberen Normbereich. Die Patientin hat ein großes, hohes, und breit erscheinendes Kinn. Anthropometrisch zeigt sich eine Retrogenie (< 3. P.) bei hohem Kinn (> 97. P.).

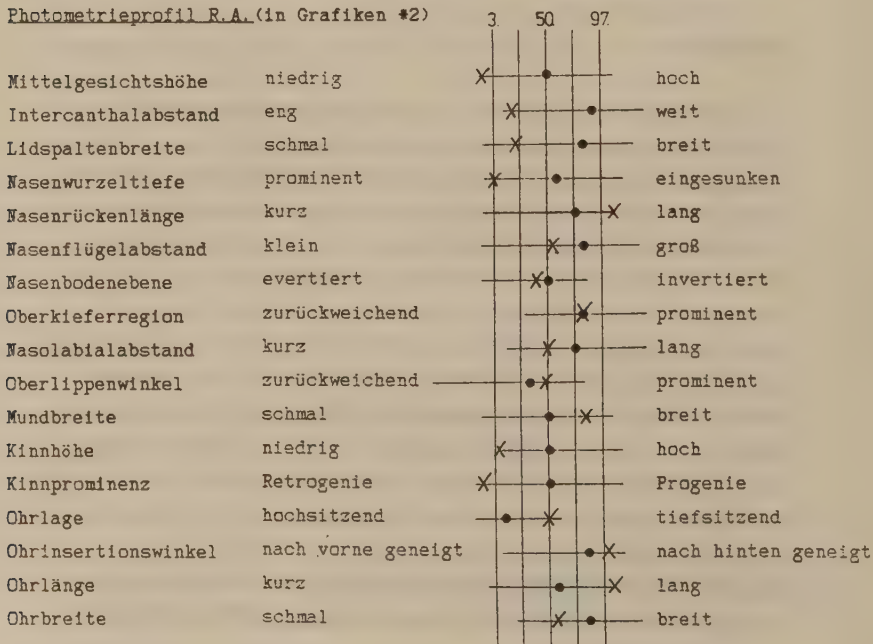
Das Gebiß der Patientin ist unvollständig. Der zahnärztliche Befund ergibt eine fehlende Anlage der Zähne 15, 22, 25, 35, 45 und

einen fehlenden Durchbruch der Zähne 13, 23 und 43. Der Zahn 47 ist unverhältnismäßig klein und einwurzelig. Außerdem liegt ein starkes Diastema der Frontzähne und insgesamt eine Malokklusion vor.

Ohrregion

Die Patientin hat lange Ohrmuscheln, die deutlich nach hinten geneigt ansetzen (> 97.P.). Die Ohren sind deutlich hochsitzend (< 3.P.). Sie zeigen eine lange, transversal verlaufende Helixwurzel, einen breiten Helixrand im Bereich des absteigenden Schenkels und eine Helix taeniata. Außerdem sind ein kurzes, schmales Corpus antheticis, ein breiter Antitragus, eine schmale und tiefe Incisura intertragica, ein breites und prominentes Crus superius antheticis und ein langer, breiter Lobulus zu erwähnen.

Photometrieprofil R.A. (in Grafiken #2)



Stamm

Die Patientin hat einen kurzen, breiten Hals mit dorsal hochgezogenem Weichteilmantel und einer Prominenz über der unteren Halswirbelsäule. Es besteht eine geringe Mammaentwicklung sowie eine altersentsprechende pubertäre Axilla- und Pubesbehaarung.

obere Extremitäten

Die Patientin hat dicke Arme und einen Cubitus valgus beidseits. Die Mittelhand ist kurz und schmal. An den Fingergrundgelenken ist der Weichteilmantel hochgezogen. Die Finger sind kurz. Es besteht eine stark ausgeprägte Brachyclinodaktylie der 5. Finger mit röntgenologisch nachgewiesener Brachymesophalangie V beidseits. Die Daumen sind kurz und tiefsitzend, röntgenologisch durch eine Brachymetacarpie I erklärt.

untere Extremitäten

Die Beine sind dick, sodaß der Eindruck von "Säulenbeinen" entsteht. Die Füße sind kurz und breit. Die Zehen sind klein, der Zehenansatz ist unregelmäßig, wobei der 4. Zeh stark retrahiert ist. Es besteht eine Syndaktylie des 2. und 3. Zehs beidseits. Ähnlich wie bei der Hand ist der Weichteilmantel an den Zehengrundgelenken stark nach distal vorgezogen. Des weiteren liegt eine Hallux valgusstellung, Sandalenlücke und Hypoplasie der Zehennägel vor.

Röntgenologisch besteht eine allgemeine Brachymetatarsie mit besonders auffälliger Verkürzung des Metatarsale IV ; außerdem läßt sich eine Brachymesophalangie II und III beidseits, sowie eine knöcherne Verschmelzung der Mittel- und Endphalangen der 4. und 5. Zehe beidseits nachweisen.

Das Knochenalter der Patientin ist insgesamt retardiert. Jedoch sind die einzelnen Knochen unterschiedlich entwickelt. Die Handwurzelkerne sind altersentsprechend, die Epiphysenkerne teils verzögert, teils altersentsprechend entwickelt.

Abb. 50 : Füße R. A.



Integument

Es findet sich eine Cutis marmorata sowie einige Pigmentnävi.

Neurologie

Die Patientin hat einen tapsigen Gang bei Zustand nach früherer starker Hypotonie bei zentral bedingten Koordinationsstörungen. Sie ist motorisch, psychisch und intellektuell stark entwicklungsretardiert.

Dermatoglyphen

Die Untersuchung der Hautleisten bei der Patientin ergab einen auffälligen Befund:

- wenig Wirbelmuster (2/10)
- sehr kleine tannenbogenartige Radialschleife auf dem linken Mittelfinger
- beidseits nur eine Beugefurche auf dem Kleinfinger
- starke Störung in der Lage der digitalen Triradien:
beidseits jeweils 6 Triradien, davon je 3 Zygodaktylie-
triradien: links : a,ab,bc,c,cd,d
 rechts: a,ab,b,bc,c,cd
- seltene Transversalschleife im 4. Interdigitalraum links
- beidseits Ulnarschleifen auf dem Hypothenar mit weit distal

- verlagerten zusätzlichen axialen Triradien t"
- transversaler Leistenverlauf
 - typische 4-Finger-Furche links
 - beidseits nur kurze Daumenfurche
 - angedeutet dysplastische Leistenstruktur in einzelnen Handregionen, bzw eine Leistenhypoplasie auf der Fußsohle
 - seltenes Doppelmuster auf der linken Großzehe (Fibular- und Tibialschleife).
 - Zygodaktylietiradius z bds.

Abb.51: Dermatoglyphen R.A.



5. Chromosomenanalyse

Die Chromosomenanalyse ergab einen normalen weiblichen Karyotyp, 46, XX.

6. Zusammenfassende Beurteilung

Wie die im folgenden aufgeführte Phänotypanalyse anhand der Syndromkarte zeigt, sind bei der Patientin R.A. zahlreiche syndromspezifische Dysmorphien vorhanden. Es finden sich jedoch zahlreiche zusätzliche Merkmale, die bisher nicht zum

Symptomenspektrum des C.d.L. Syndroms gerechnet werden. Die Kombination zusätzlicher Merkmale weist nicht sicher auf ein anderes Syndrom hin, jedoch finden sich Merkmale, die auf ein Prader-Willi-Syndrom hinweisen könnten..

Hilfreich für die Diagnosestellung erweist sich die Analyse der Dermatoglyphen. Der Hautleistenbefund ist auffällig und zeigt einige typische Merkmale des C.d.L. Syndroms (siehe S. 86).

Im Photometrieprofil der Patientin zeigt sich, daß alle meßbaren Werte im Streubereich des C.d.L. Syndroms liegen, wenn auch nur in wenigen Fällen nahe am Mittelwert.

Zusammenfassend läßt sich die Patientin gut in das Syndrombild einordnen, obwohl keinesfalls ein Vollbild der Erkrankung vorliegt.

vorhandene Merkmalefehlende Merkmalezusätzliche MerkmaleSchwangerschaft, Geburt und Neugeborenenperiode

erniedrigtes Geburtsgewicht

Frühgeburt

postpartale Atemstörungen

Trinkschwäche

Strahlenbelastung in

Schwangerschaft

schwache fetale Beweg.

Hydramnion

intermitt. Wehen-

schwäche

Entwicklung, Krankengeschichte

Minderwuchs

Untergewicht

psychomotor. Entwicklungsretar.

Infektanfälligkeit

geistige Retardierung /SprachER

verzögerte Skelettreifung

verzögerte Dentition

Muskeltonusregulationsstörg.

Hyperaminoacidurie

Übergewicht

Leberverfettung

verzögerte Sauberkeits-

entwicklung

dissoz. Knochenalter

Kopf allgemein

Brachycephalie

niedere Stirn

tiefer Stirnhaaransatz

tiefer Nackenhaaransatz

dichtes, derbes Haupthaar

breite Wangenregion

faziale Hypertrichose

Mikrocephalie

temporal verstärkte Venen-
zeichnung

schmale Stirn

hypoplast. Stirnhöcker

Pneumat. des Gesichts-
schädels

inverser Haarstrich

niedriges Mittel-

gesicht

Wangenrötung

rundes Gesicht

Augenregion

dichte, breite Augenbrauen

Synophris

niedrige Lidspalten/Ptois

lange Wimpern

stark geschwungene Wimpern

antimongoloide Lidspaltenstell.

breite Lidspalten

Strabismus

Cyanose um Augenregion

weiter Intercanthalabstand

dichte Wimpern

enger Intercanth.abst.

Unterlidfalten

schmale Lidspalten

Weichteischwellung im

Oberlidraum

tief liegende Bulbi

Nasenregion

breite Nasenwurzel

langer Nasenrücken

kugelige Nasenspitze

große Nasenlöcher

großer Nasenflügelabstand

evertierte Nasenlöcher

Cyanose um Nase

prominente Nasenwurzel

Weichteilwulst zur

Wange

breiter Nasenrücken

breite Nasenspitze

breit ausladende

Nasenflügel

niedrige Nasenflügel

schmales Nasenseptum

querliegend. Nasenlöcher

Mundregion

prominente OK-Region > 75. P.
verstrichene Philtrumsäulen
Zahnformanomalien, Mikrodontie
kurze Integumentalunterlippe

lange Integumentaloberlippe
steilgestellte, zurückweichende IOL
invertierte SOL
bogenförmige SOL
dreieckiger Fortsatz Oberlippe
hoher Gaumen
nach unten gebogene Mundspalte
konvexbogiger Einschnitt der
Unterlippe
tiefer Sulcus mentolabialis
Cyanose um Mundregion

invertierte SUL
großes Kinn
Retrogenie
verstrichener Sulcus
mentolabialis
Oligodontie
breites Philtrum
tiefe Nasolabialfalten
breite Mundspalte
Amorbogen der SOL
zurückweichende SUL

Ohrregion und Gehör

hochstehende Ohren
nach hinten geneigte Ohren
tiefe, schmale Incisura
intertragica
langer, breiter Lobulus

breite Ohren
abstehende Ohren
dicker Lobulus

lange Ohren
schmales Corp. anthel.
prom. Crus sup. anthel.
tiefe Concha
lange, transversal
verlauf. Helixwurzel
breiter Helixrand im
absteigenden Schenkel
Helix taeniata
kurzes Corp. anth.
breites Crus sup anth.
breite Fossa triangul.
schmale Scapha
breiter Antitragus

Stamm

kurzer Hals
breiter Hals
hochgezogener Weichteilmantel
dorsal

unspez. Herzfehler
Inguinalhernien
Genitalhypoplasie

Prominenz über dem
Hals

obere Extremitäten

kurze Hände
proximal ansetzender Daumen
Brachyclinodaktylie V

reduzierte Ellbogenstreckung
schwere Fehlbildungen
distal sich verjüngende Finger

dicke Arme
hochgezogener Weichteilmantel d. Grundgel.
Brachydaktylie
Cubitus valgus
schmale Mittelhand

untere Extremitäten

kurze Füße
partielle Syndaktylie II/III

dicke Beine
breite Füße
knöcherne Verschmelz.
Mittel/Endphalanx 4/5
unregelmäßiger
Zehenansatz
hochgezogener Weichteilmantel an den
Zehengrundgelenken
kurze Zehen
Hallux valgus
Zehennagelhypoplasie
Sandalenlücke

Integument

Cutis marmorata

Hypertrichose

Pigmentnaevi

Dermatoglyphen

seltene Radialschleifenmuster

auf Fingerbeeren

Interdigitaltriradius bc

transversales Schleifenmust.

im I4 Feld

distaler axialer Triradius

einzelne Beugefurche am 5. Fing.

Vierfingerfurche

wenige Wirbelmuster

bemusterter Thenar

Sandalenfurche

Ulnarschleifen auf

Hypothenar

dysplast. Leistenstrukt

seltene Doppelmuster

auf Großzehe

auffäll. Daumenfurche

radial verl.d Triradi.

fehlender digitaler

Triradius

transversaler Leisten-

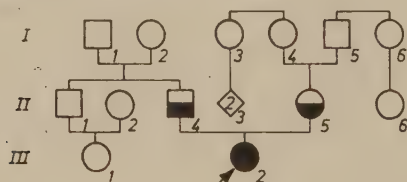
verlauf

Leistenhypoplasie

6.2.2. Fall Pf.A., * 1979, weiblich

1. Familienanamnese

Die Patientin wurde als erstes Kind gesunder, nicht bluts-
verwandter Eltern geboren. Die Mutter war bei ihrer Geburt 27
Jahre, der Vater 29 Jahre alt.



Die Familien von Vater und Mutter sind unauffällig. Der Vater
hatte als Kind sehr lange, geschwungene Wimpern. Die Mutter hat
ein leichte Synophris.

2. Schwangerschaft, Entbindung, Neugeborenenperiode

Vor der Schwangerschaft arbeitete die Mutter circa 2 Jahre in
der Nuklearmedizin.

Die Schwangerschaft verlief bis auf leichte Blutungen in der 17.
Woche komplikationslos. Die Mutter bemerkte nur schwache
Kindsbewegungen. Sie nahm keine Medikamente ein, war jedoch
durch ihre Arbeit Formalindämpfen ausgesetzt. Sie rauchte nicht
und trank keinen Alkohol.

Die Geburt erfolgte zum errechneten Termin durch Sectio auf
Grund einer Beckenendlage. Apgar-Index 9 - 10 - 10. Die
Geburtsmaße lagen im Normbereich: das Geburtsgewicht 2960 g; die
Geburtslänge 49 cm, Geburtskopfumfang 34,5 cm. Somatisch fiel

eine Abspreizhemmung beider Hüftgelenke (Hypertonus?) sowie ein "seltsames Aussehen" auf. Ansonsten war die postpartale Entwicklung zunächst unauffällig. Im Alter von circa 3/4 Jahren habe die Patientin häufig auffallend schrill geschrien, und auch tiefe, "grunzende" Laute von sich gegeben.

3. Entwicklung, Krankengeschichte

Das Kind lernte zu altersentsprechenden Terminen das Krabbeln, Sitzen und Gehen. Lediglich eine leicht verzögerte Zahnung wurde registriert. Im Alter von 15 Monaten kam das Kind wegen einer Sprachentwicklungsretardierung zu einer Untersuchung in die Klinik. Hier wurde unter anderem eine mittelgradige Schwerhörigkeit festgestellt. Eine geistige Retardierung ist bis jetzt nicht mit Sicherheit zu diagnostizieren.

3. Befund

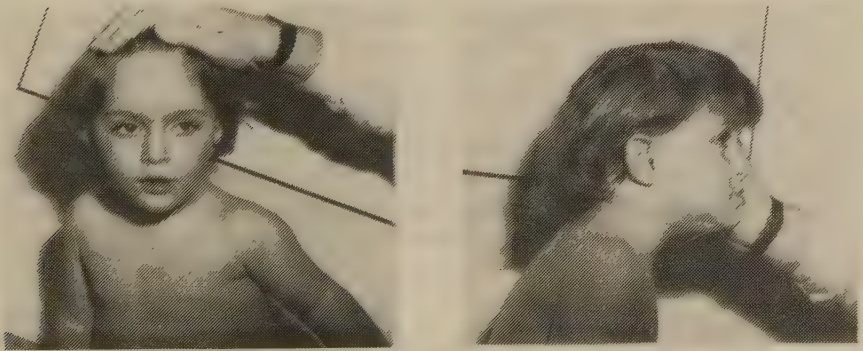


Abb. 52: P.A.

Die Patientin liegt im Alter von 2 2/12 Jahren mit einer Körpergröße von 90 cm, einem Körpergewicht von 13 kg und einem Kopfumfang von 48 cm im Bereich der Altersnorm.

Craniofacies

Der knöcherne Schädel ist röntgenologisch unauffällig. Die Patientin zeigt dunkles, dichtes Haupthaar. Der Stirnhaaransatz der Patientin ist tief, diffus und lateral vorgezogen, der Nackenhaaransatz ist relativ hoch. Kurz nach der Geburt lag eine Behaarung der Schläfen vor, die sich jetzt fast vollständig verloren hat. Die Stirn ist schmal, die Stirnhöcker sind hypoplastisch. Auffällig ist eine Weichteilverdickung über der Glabella.

Die Gesichtsform ist dreieckig und leicht asymmetrisch bei breiter Wangenregion; es liegen faziale Teleangiektasien vor. Anthropometrisch besteht ein hohes Mittelgesicht (>97.P.).

Augenregion

Die Patientin hat große Augen mit breiten Lidspalten. Die Lidspaltenbreite liegt anthropometrisch oberhalb der 97. Perzentile. Die Lidspaltenachsenstellung ist leicht mongoloid. Die Wimpern sind sehr lang, dicht und stark geschwungen. Die Augenbrauen sind breit und dicht, medial und lateral diffus inseriert mit Synophris über der Nasenwurzel. Der Inter-canthalabstand liegt anthropometrisch an der Grenze zum unteren Normbereich. Es besteht eine leichte periorbitale Zyanose. Eine Beeinträchtigung des Sehvermögens ist nicht bekannt.

Nasenregion

Die Patientin hat eine breite, eingesunkene Nasenwurzel (anthropometrisch oberhalb der 97. Perzentile) mit kurzem Nasenrücken. Anthropometrisch liegt die Nasenrückenlänge deutlich unterhalb der 3. Perzentile. Die Nasenspitze ist breit und wirkt kugelig. Die Nasenflügel sind nach lateral ausladend. Dies zeigt sich anthropometrisch in einem nur wenig unterhalb der 97. Perzentile liegenden Nasenflügelabstand. Die Nasenlöcher wirken angedeutet evertiert, sind groß und rund. Die Nasenboden-

ebene ist meßtechnisch im mittleren Normbereich.

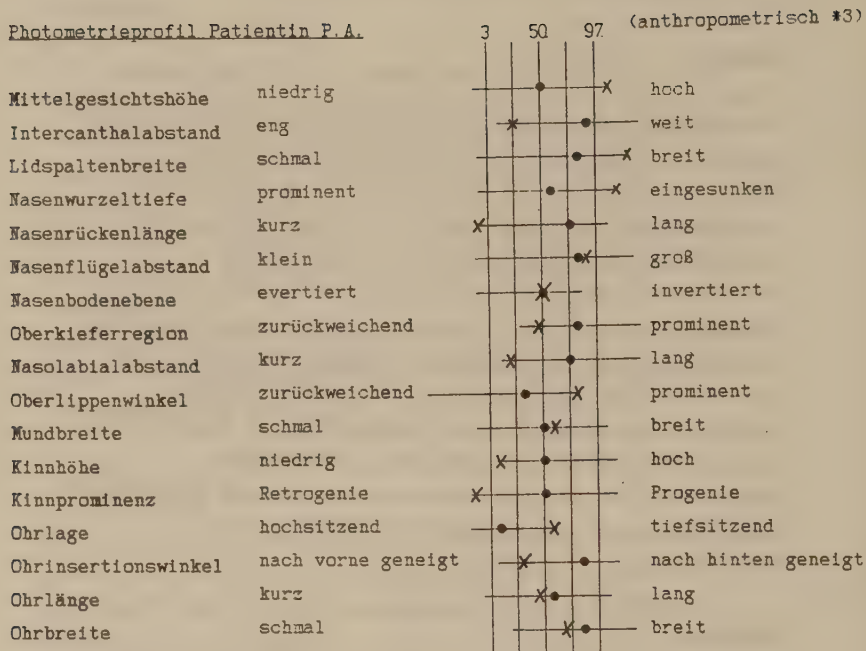
Mundregion

Der Nasolabialabstand ist eher kurz und liegt anthropometrisch im unteren Normbereich. Die Oberkieferprominenz liegt meßtechnisch im mittleren Streubereich der Normalbevölkerung. Die Integumentaloberlippe zeigt ein breites Philtrum mit verstrichenen Säulen und angedeuteter Mittelleiste. Die Integumentaloberlippe ist leicht nach vorne geneigt. Die Schleimhautoberlippe ist invertiert; die Schleimhautunterlippe ist prominent und evertiert. Die Integumentalunterlippe ist kurz. Es liegt eine asymmetrische Mundhaltung vor. Die Mundspalte ist meßtechnisch von normaler Breite. Das Kinn ist eher niedrig (meßtechnisch nur gering oberhalb der 3. Perzentile), und zeigt meßtechnisch eine deutliche Retrogenie (anthropometrisch unterhalb der 3. Perzentile). Die Zahnentwicklung ist verzögert.

Ohrregion

Die Ohren sind deutlich abstehend. Es findet sich ein unregelmäßig gefalteter, breiter Helixrand im Bereich des absteigenden Schenkels rechts. Das Crus superius ist beidseits breit. Der Tragus ist besonders rechts prominent. Es besteht ein breiter, prominenter Antitragus beidseits sowie eine breite Incisura intertragica.

Photometrieprofil Patientin P.A.



Die Zusammenfassung der Meßwerte zeigt nur wenig Parameter im für das C.d.L. Syndrom charakteristischen Bereich und nahe am Mittelwert (breiter Nasenflügelabstand, normale Nasenbodenebene, normale Mundbreite, normale Ohrlänge). Die übrigen Meßwerte liegen teilweise so gegensätzlich zur Lage der Meßwerte beim C.d.L. Syndrom, daß die Auswertung der metrischen Gesichtsparameter insgesamt nur wenig Stütze für die Verdachtsdiagnose geben.

Stamm

Der Hals ist angedeutet kurz und breit, der Weichteilmantel dorsal etwas hochgezogen. Der Thorax ist breit und flach, der Mamillenabstand ist weit.

obere Extremitäten

Die Arme erscheinen im Vergleich zum Stamm kurz. Die Hände der Patientin sind kurz und breit. Es finden sich Weichteilpolster über dem Handrücken. Die Finger sind an der Basis breit und verjüngen sich nach distal. Der Daumen sitzt tief und es besteht eine Brachyclinodaktylie V beidseits. Röntgenologisch ist eine Verkürzung und Verplumpung der Mittelphalanx I beidseits zu erkennen. Das Knochenalter ist deutlich retardiert und entspricht ungefähr dem eines einjährigen Kindes.

untere Extremitäten

Die Füße sind kurz und breit; sie zeigen einen etwas unregelmäßigen Zehenansatz bei angedeutet proximaler Insertion der 4. Zehe rechts, bei allgemeiner Brachydaktylie. Außerdem besteht eine geringgradige Zygodaktylie II/III beidseits. Röntgenologisch ist eine Brachytelephalangie I beidseits zu erkennen.

Integument

An der Haut sind einige Teleangiektasien im Gesicht und zwischen den Schultern bemerkenswert.

Neurologie

Die Patientin wirkt hyperaktiv; sie ist freundlich und leidet unter einem Sprachentwicklungsrückstand. Sie ist psychisch nicht sicher retardiert und motorisch etwa altersentsprechend entwickelt.

Dermatoglyphen

Die Untersuchung der Hautleisten und Furchen ergab folgenden Befund:

- keine Wirbelmuster auf den Fingerbeeren
- verringerte Gesamtleistenzahl (TFRC = 66)
- Störung in der Lage der digitalen Triradien:
 - rechts: ulnar verlagelter b Triradius
 - radial verlagelter c Triradius (Tendenz zu Zygodaktylietriradius bc)
 - radial verlagelter d Triradius
- links: fehlender c Triradius
- radial verlagelter d Triradius
- distal und ulnar verlagerte axiale Triradius beidseits
- beidseits transversaler Leistenverlauf
- Ulnar-Karpalbogen auf Hypothenar bds.
- Brückenform der 4-Fingerfurche links
- Distalschleife auf dem linken Hallux
- seltene Wirbelmuster im 2. Zwischenzehenraum mit Zygodaktylietriradius z bds.

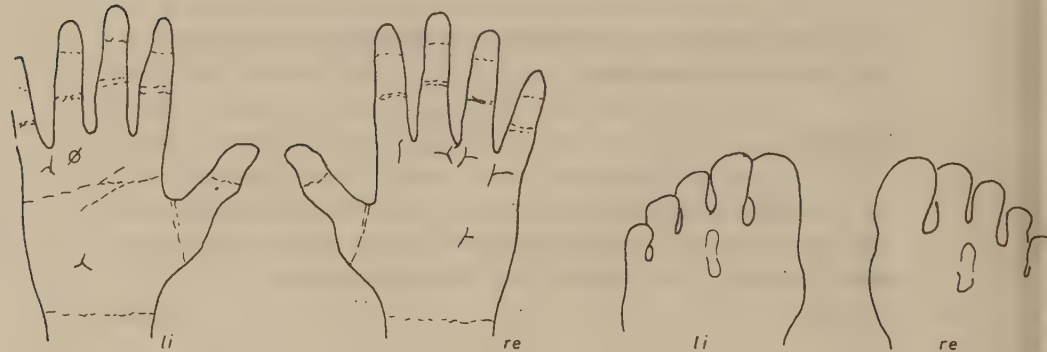


Abb.53: Dermatoglyphen P.A.

5. Chromosomenanalyse

Die Chromosomenanalyse aus der Lymphozytenkultur des peripheren Blutes ergab einen normalen, weiblichen Karyotyp, 46, XX.

6. Zusammenfassende Beurteilung

Schwierig gestaltet sich die Diagnose im Falle der Patientin Pf.A.

Die prae- und perinatale Anamnese ist relativ untypisch für das C.d.L. Syndrom. Die craniofacialen Phänotypmerkmale sind zum Teil spezifisch für das Syndrom, jedoch fehlen auch viele syndromspezifische Dysmorphiezeichen. Es besteht eine deutliche Sprachentwicklungsretardierung, eventuell auf der Basis einer Schwerhörigkeit, jedoch keine deutliche psychomotorische Retardierung bzw. mentale Retardierung.

Die Analyse der Hautleisten ergab einen auffälligen Befund mit einigen Merkmalen, die zum Symptomenspektrum des C.d.L. Syndroms gehören.

Die Synophris und die langen, gebogenen Wimpern sind auch bei beiden Elternteilen zu finden. Dies läßt unterschiedliche Interpretationen zu:

1. Beide Merkmale treten isoliert relativ häufig in der Normalbevölkerung auf.
2. Beide Merkmale werden isoliert dominant vererbt.
3. Beide Merkmale sind im Sinne einer Mikrostigmatisierung der Eltern im Rahmen eines dominanten Erbganges des C.d.L. Syndroms mit variabler Expressivität bzw. im Rahmen einer multifaktoriellen Ätiologie zu erklären.

Sicher ist, daß das Aussehen des Kindes deutlich von Dysmorphiemerkmalen geprägt ist, die auf eine genetische Ursache hinweisen. Eine sichere Zuordnung der Patientin zum C.d.L. Syndrom ist jedoch nicht möglich.

<u>vorhandene Merkmale</u>	<u>fehlende Merkmale</u>	<u>zusätzliche Merkmale</u>
Schwangerschaft, Geburt und Neugeborenenperiode		
rauhes, heiseres Schreien	Frühgeburt	Strahlenbelastung in Präkonzeptionszeit Abortbestrebungen Mutagenbelastung schwache Kindsbeweg.

erniedrigtes Geburtsgewicht < 3. P.
Geburtskopfumfang < 3. P.
Geburtslänge < 3. P.
postpartale Atemstörungen, Cyanose
Trinkschwäche

Sectio
abnorme Lage
Hyperaktivität

Entwicklung, Krankengeschichte

Sprachentwicklungsretar.

psychomotorische Entwicklungsretar.
Minderwuchs
Untergewicht
Muskeltonusregulationsstörungen
Infektanfälligkeit

Herzfehler
Abspreizhemmung bd.
Hüftgelenke
Hörstörung

verzögerte Skelettreifung
verzögerte Dentition

Kopf allgemein

niedriger diffuser Stirnhaaran.
dichtes, dunkles Haupthaar
breite Wangenregion
faziale Hypertrichose

Microcephalie
Brachycephalie
tiefer Nackenhaaransatz
temporal verstärkte Venenzeichng.
derbes Kopfhaar

hohes Mittelgesicht
schmale Stirn
hoher Nackenhaaransatz.
dreieckiges Gesicht
asym. Gesicht
Weichteilwulst
Glabella
Teleangiektasien
lateral vorgezog.
Stirnhaaranansatz

Augenregion

dichte, breite Augenbrauen
Synophris
lange, dichte Wimpern
stark geschwungene Wimpern
breite Lidspalten

Ptoxis/niedere Lidspalten
weiter Interanthalabstand
Strabismus

antimongoloide Lidachse

mongoloide
Lidachse
medial und lateral
diffuse Augenbrauen

Nasenregion

breite Nasenwurzel

langer Nasenrücken

großer Nasenflügelabstand > 7. P.
kugelige Nasenspitze
große, runde Nasenlöcher
evertierte Nasenlöcher

Cyanose um Nase

eingesunkene
Nasenwurzel
kurzer Nasenrücken
breite Nasenspitze
breit ausladende
Nasenflügel

Mundregion und Gebiß

verstrichene Philtrumsäulen
invertierte SOL
kurze Integumentalunterlippe

prominente Oberkieferregion
lange Integumentaloberlippe
steilgestellte Integumentaloberlippe

breites Philtrum
Philtrummittelleiste
kurzer Nasolabialabst
Retrogenie
prominente SUL u. IUL
asymmetr. Mundhaltung
M-Form d. SOL
evertierte SUL
Mikrogenie
nach vorn geneigte
IUL

bogenförmige Schleimhautoberlippe
dreieckiger Fortsatz Oberlippe
hoher Gaumen
Zahnstellungsanomalien
nach unten gebogene Mundspalte
konvexbogiger Einschnitt Unterlippe
Cyanose um Mundregion
Zahnformanomalien, Mikrodontie

Ohrregion und Gehör

abstehende Ohren

breite Ohren
hochstehende Ohren
nach hinten geneigte Ohren
langer Lobulus
tiefe, schmale Incisura intertrag.
großer, dicker Lobulus

Schwerhörigkeit
breiter absteigender
Helixrand
unregelmäßig gefalt.
Helixrand
breites crus sup. anth.
promin. Antitragus
breiter Antitragus
breite Incis. Intertrag
promin. Tragus

Stamm

kurzer Hals
breiter Hals
hochgez. Weichteilmantel

Inguinalhernien
Genitalhypoplasie

breiter Thorax
flacher Thorax
weiter Mamillenabst.

obere Extremitäten

kurze Hände
nach distal sich verjüngende
Finger
proximal ansetzender Daumen
Brachydaktylie V

reduzierte Ellbogenstreckung
Klinodaktylie V
schwere Arm/Handfehlbildungen

kurze Arme
breite Mittelhand
Weichteilpolster über
Handrücken
breite Finger

untere Extremitäten

kleine Füße
partielle Syndaktylie II/III

unregelmäßig.
Zehenansatz
kurze Zehen
breite Füße

Integument

Cutis marmorata
Hypertrichose

Teleangiektasien im
Gesicht

Dermatoglyphen

wenig Wirbelmuster
Interdigitaltriradius bc
dist. axialer Triradius
Vierfingerfurche

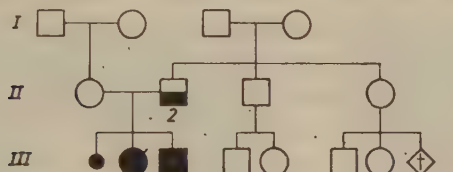
seltene Radialschleifen auf 1,3-5
Musterkombination Thenar
I2 seltene Muster
einzelne Beugefurche DV
Sandalenfurche

verringertes TFRC
radialverlagerter
Triradius A-D
ulnarverlagerter
Triradius A-D
fehlender C-Triradius
transversaler
Leistenverlauf
ulnar verlagerter
Triradius T
Karpalbogenmuster
Hypothenar
Distalschleifenmust.
auf Hallux
Zygodaktylietrirad.re
I2 (Planta)
seltene Muster

6.2.3. Fall St. A., *1975, männlich

1. Familienanamnese

Der Patient wurde als zweites Kind gesunder Eltern geboren. Die Mutter war bei der Geburt 29 Jahre, der Vater 32 Jahre als.



Die Familienanamnese von Vater und Mutter ist unauffällig. Eine Konsanguinität kann ausgeschlossen werden; der Vater ist Italiener, und hatte als Kind lange Wimpern. Die Augenbrauen sind dicht. Es besteht eine Synophris.

Die erste Schwangerschaft der Mutter endete mit einem Frühabort. Die zweite Schwangerschaft war durch vorzeitige Wehen, die mit wehenhemmenden Mitteln behandelt wurden und eine leichte EPH-Gestose mit Hypertonie und Proteinurie kompliziert. Das Kind, ein Mädchen, kam zum errechneten Termin aus Hinterhauptslage zur Welt. Das Geburtsgewicht betrug 4250 g; die Geburtslänge war 55 cm. Eine postpartale Asphyxie wurde mit Sauerstoff behandelt. Wegen eines Klumpfußes und eines auffälligen Äußeren wurde das Kind in eine Kinderklinik verlegt. Hier wurden folgende Befunde erhoben: dysplastischer Säugling; hoher Gaumen; kurzer Hals; Pterygium colli; tiefer Haaransatz; starke Behaarung im Sacralbereich; blasse, livide Haut; starke, unregelmäßige Hornhauttrübung; Spreizhemmung im Hüftgelenk; zeitweilig stark flektierte Fingerhaltung; Klumpfüße; Hyporeflexie; vergrößertes Herz mit dumpfem Systolikum und zeitweilig Arrhythmien; meteoristisches Abdomen; Nabelbruch; vergrößerte Milz. Das

Blutbild zeigte eine Reticulozytose, die Liquorelektrophorese eine Globulinvermehrung. Das EEG zeigte abnorme Thetaaktivität. Die Chromosomenanalyse ergab einen normalen, weiblichen Karyotyp, 46, XX. Das Kind starb nach 5 Monaten an einer Sepsis mit generalisiertem Krampfanfall. Auf Grund der Befunde und Fotos kann ein C.d.L. Syndrom nicht ausgeschlossen werden.

2. Schwangerschaft, Entbindung, Neugeborenenperiode

Die Schwangerschaft verlief bis auf leichte Blutungen in der 4. Schwangerschaftswoche komplikationslos. Die Mutter rauchte bis einschließlich der 12. SSW circa 20 Zigaretten täglich. Sie trank keinen Alkohol. Sie nahm zuviel an Gewicht zu.

Die Schwangerschaftsdauer konnte wegen Terminunsicherheiten nicht exakt bestimmt werden. Die Geburt erfolgte spontan aus Hinterhauptslage. Das Geburtsgewicht betrug 3200 g; die Geburtslänge war 50 cm, der Geburtskopfumfang 32 cm. Es bestand eine postpartale Asphyxie. Das Kind wurde in eine Kinderklinik verlegt. Dort wurden Fehlbildungen des Skelettes, eine Muskelhypotonie, eine Hypospadie I. Grades und eine Zwerchfellhernie rechts festgestellt. Außerdem litt das Kind unter einer ausgeprägten Trinkschwäche. Die weitere Entwicklung war durch Ernährungsschwierigkeiten gekennzeichnet. Im Alter von 2 6/12 Jahren erfolgte ein erneuter stationärer Krankenhausaufenthalt. Dort wurde der Verdacht auf ein chromosomal bedingtes Dysmorphiesyndrom erhoben.

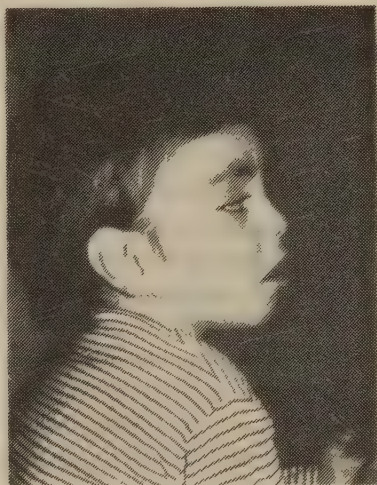
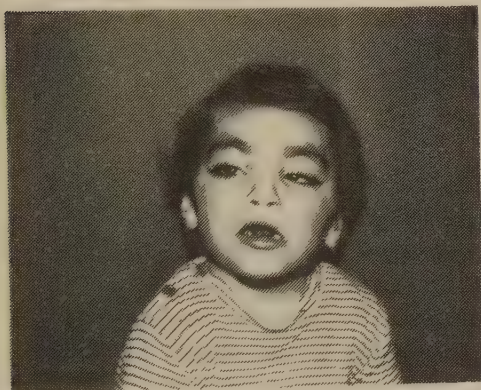
3. Entwicklung, Krankengeschichte

Der Junge erlernte erst im Alter von 2 Jahren sich selbstständig vom Rücken auf den Bauch zu drehen und mit 2 6/12 Jahren konnte er frei sitzen. Er kann mit 9 Jahren nicht ohne Hilfe gehen. Die Sprachentwicklung ist deutlich verzögert. Mit 9 Jahren beherrscht er nur einige Worte. Die Stimme ist tief und rauh. Der Patient ist geistig und motorisch schwer behindert.

4. Befund

Im Alter von 4 8/12 Jahren lag der Patient mit einer Größe von 94 cm deutlich unter der 3. Perzentile, sein Körpergewicht bezogen auf seine Größe mit 13,5 kg an der 25. Perzentile und sein Kopfumfang von 49 cm an der 3. Altersperzentile; bezogen auf die reduzierte Körpergröße (50.P. für 2 9/12 Jahre) lag der Kopfumfang jedoch oberhalb der 10. Perzentile.

Abb. 54: St. A.



Craniofacies

Bei dem Patient liegt eine Brachycephalie (LBI = 87,7) vor. Im Echoenzephalogramm zeigte sich eine mittelgradige Erweiterung der Seitenventrikel. Medial über der Stirn besteht eine Weichteilverdickung. Der Stirnhaaransatz ist diffus und lateral nach vorne gezogen und reicht hinten bis tief in den Nacken. Bitemporal erkennt man eine durchscheinende Venenzeichnung und vereinzelt Teleangiektasien. Es besteht eine faziale Hypertrichose. Das Gesicht ist breit und zeigt volle, leicht gerötete Wangen. Besonders auffällig ist die faziale Hypertrichose.

Augenregion

Der Patient hat breite, vertikal jedoch niedrige Lidspalten (leichte Ptosis) bei leichtem Epicanthus inversus medialis. Meßtechnisch liegt die Lidspaltenbreite nur wenig unterhalb der 97. Perzentile. Die Wimpern sind sehr lang, dicht und stark geschwungen. Die Augenbrauen sind dicht, breit, diffus und insgesamt hochverlaufend. Sie wachsen beidseits entlang der Nasenwurzel, und es besteht eine leichte Synophris. Es besteht eine leichte periorbitale Cyanose. Der augenärztliche Befund ergab eine Hyperopie beidseits, einen Strabismus convergens und eine Nystagmus.

Nasenregion

Die Nasenwurzel des Patienten ist breit. Die Nasenspitze ist abgeflacht. Die Nasenbodenebene ist leicht evertiert. Die Nasenflügel sind niedrig, dünnwandig und insgesamt weit ausladend. Die Nasenlöcher sind groß, rund und deutlich evertiert. Das Nasenseptum inseriert oberhalb der Nasenflügel.

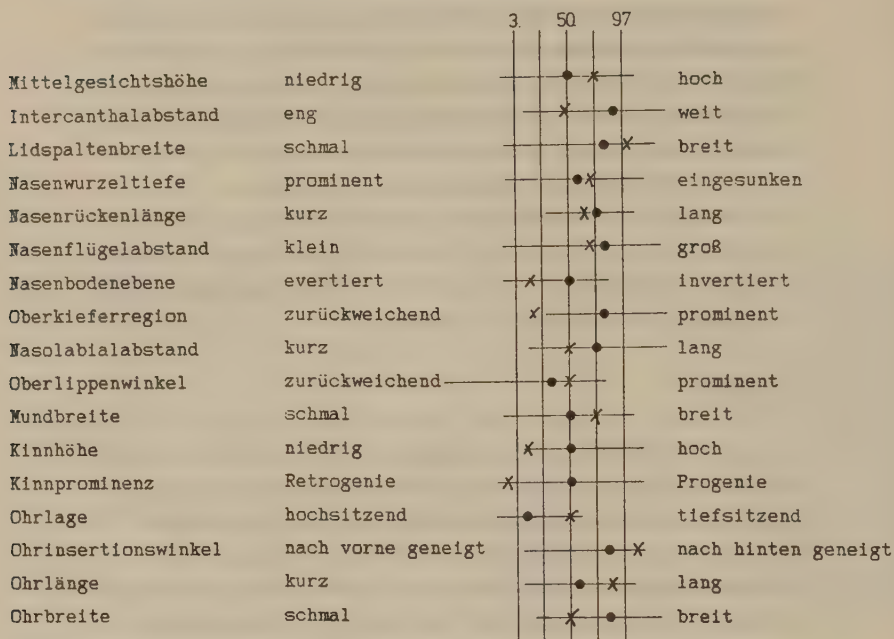
Mundregion

Die Mundregion ist asymmetrisch., Die Oberkieferregion ist etwas hypoplastisch, die Integumentaloberlippe ist nach außen konkav gebogen. Das Philtrum ist breit, die Philtrumsäulen sind verstrichen. Die Schleimhautoberlippe ist trapezförmig und deutlich invertiert. Der Mund wird asymmetrisch offen gehalten, die Mundwinkel hängen herab. Die Schleimhautunterlippe ist evertiert. Die Integumentalunterlippe ist kurz und zurückweichend und bildet einen tiefen Sulcus mentolabialis. Das Kinn ist etwas klein und zurückweichend. Der Gaumen ist hoch, es liegt eine angegedeutete Uvula bifida vor. Die Zähne sind weit auseinander stehend und stark kariös.

Ohrregion

Der Patient hat etwas lange, schräg nach hinten ansetzende Ohren (anthropometrisch oberhalb der 97.Perzentile). Die Ohren sind relativ lang (im oberen Normbereich) .Die Ohrmuscheln sind abstehend. Die Helixwurzel ist links etwas verlängert, der Helixrand im absteigenden Schenkel schwach gerollt; die Skapha ist breit, die Gehörgänge eng. Es liegt eine Schwerhörigkeit mit einem Hörverlust um circa 10 dB vor.Des weiteren liegt ein beidseits prominentes corpus anthelicis, ein flacher Tragus und ein evertierter Antitragus vor; die Incisura intertragica ist weit, der Lobulus breit.

Photometrieprofil Patient St. A. (anthropometrisch #4)



Stamm

Der Hals ist kurz, die Schulterblätter stehen weit auseinander. Röntgenologisch läßt sich eine deutliche Vergrößerung der WK-Tiefe (BWK 11, LWK 4) sowie eine Spina bifida occulta des 4. LWK nachweisen. Außerdem besteht ein Zwerchfellbuckel. Am Genitale liegen eine Hypospadie I. Grades der Urethra sowie ein Gleithoden beidseits bei Skrotumhypoplasie vor. Es besteht eine Linksherzverbreiterung ohne Nachweis eines Herzfehlers, eine Umbilicalhernie sowie operativ versorgte Leistenhernien beidseits.

obere Extremitäten

Die Gelenke des Patienten sind stark überstreckbar. Die Hände sind kurz und breit, der Daumen setzt weit proximal an. Die Finger verschmälern sich nach distal. Es besteht eine Brachyclinodaktylie V beidseits.

untere Extremitäten

Die äußere Inspektion ergibt ein fehlendes Fußgewölbe beidseits bei Valgusstellung, und einen stark ausgeprägten Calcaneus. Der Mittelfuß ist kurz und breit. Außerdem überragt am rechten Fuß der 2. Zeh den 3. Zeh, es liegt eine Zehennagelhypoplasie vor.. Es besteht eine Valgisierung beider Hüftgelenke.

Integument

Es besteht eine ausgeprägte Hypertrichose besonders am Rücken, und eine insgesamt trockene Haut.

Neurologie

Der Patient leidet unter einer generellen Hypotonie und wirkt sehr unruhig. Der Patient ist geistig und motorisch schwer behindert.

Dermatoglyphen

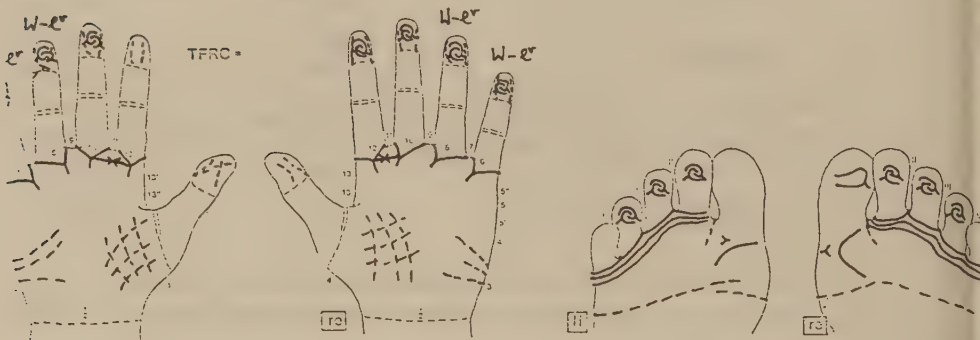
Die Untersuchung der Hautleisten und Furchen ergab folgenden Befund:

- Häufung von 7 bzw. 6 Wirbelmustern auf den Fingerbeeren
- auf allen Fingerbeeren treten "white lines" auf
- im distalen Handflächenbereich sind beidseits die Triradien c und d, rechts auch Triradius b nach radial verlagert. Die Leistenzahlen a-b sind erniedrigt, die C-Linien

bds. verkürzt.

- die Handflächen sind frei von echten Mustern
- starke Sekundärfurchung auf den Fußsohlen
- die rechte Großzehe trägt eine seltene Tibialschleife
- auf dem linken Großzehenballen findet sich ein seltener Proximalkarpalbogen, auf dem rechten Großzehenballen ein seltener Fibularbogen.
- auf beiden Fußsohlen befinden sich 3 Zygodaktylie-Triradien mit langem Querbandmuster
- beidseits sind schwache Sandalen- und Transversalfurchen angedeutet.

Abb. 55: Dermatoglyphen St.A.



5. Chromosomenanalyse

Die Chromosomenuntersuchung ergab einen normalen männlichen Chromosomensatz, 46, XY.

6. Zusammenfassende Beurteilung

Der Patient St.A. kann dem C.d.L. Syndrom zugeordnet werden, die Diagnose ist insgesamt jedoch nicht gesichert.

Nur 47% der Merkmale aus dem Symptomenspektrum sind vorhanden. Einige Merkmale erscheinen gegensätzlich. Das Hautleistenmuster ist auffällig, jedoch wenig syndromtypisch.

vorhandene Merkmalefehlende Merkmalezusätzliche MerkmaleSchwangerschaft, Geburt, Neugeborenenperiode

postpartale Atemstörungen, Cyan.
Trinkschwäche
rauhes, heiseres Schreien

erniedrigtes Geburtsgewicht
Geburtslänge < 3.P.
Frühgeburt
erniedrigter Geburtskopfumfang

starke Gewichtszunahme
Nikotin in SS

Entwicklung, Krankengeschichte

Minderwuchs
psychomot. Entwicklungsretar.
geistige Retardierung

Untergewicht
Infektanfälligkeit
Herzfehler

Hyperaktivität
Sehstörung
Hörstörung
Hirnavtrikelerweit.

Muskelhypotonie

Kopf allgemein

Brachycephalie
diffuser Stirnhaaransatz
tiefer Nackenhaaransatz
breite Wangenregion
temporale Venenzeichnung
faziale Hypertrichose

Mikrozephalie
niedrige Stirn, tief. Nackenhaaran.
dichtes, derbes Kopfhaar

Weichteilprominenz
Glabella
Teleangiectasien
im Gesicht
Wangenrötung

Augenregion

dichte, breite, diff. Augenbrau.

antimongoloide Lidachse

hochverlaufende
Augenbrauen

Synophris
lange, dichte Wimpern
stark geschwungene Wimpern
breite Lidspalten
Ptosis/niedrige Lidspalten
Cyanose um Augenregion
Strabismus

weiter Intercanthalabstand

Hyperopie bds
Nystagmus bds
Epicanthus med.

Nasenregion

breite Nasenwurzel

Cyanose um Nasenregion
langer Nasenrücken

flache Nasenspitze
breit ausl. Nasenflüg.
niedrige Nasenflügel

großer Nasenflügelabstand (>75.P.)

breite, kugelige Nasenspitze

dünnwandige Nasenflüg.
evertierte Nasenboden
ebene
Septuminserktion oberh.
d. Nasenflügel

große, runde Nasenlöcher
evertierte Nasenlöcher

Mundregion und Gebiß

verstrichene Philtrumsäulen
invertierte Schleimhautoberlippe
hoher Gaumen
nach unten gebogene Mundspalte
kurze Integumentalunterlippe

prominente OK-Region
langer Nasolabialabstand
nach hinten geneigte IOL
dreieckiger Fortsatz an Oberlippe
bogenförmige SOL
Zahnstellungsanomalien, Mikroodontie
Zahnformanomalien
tiefer Sulcus mentolabialis
Cyanose um den Mund

zurückweich. OK-Region
breites Philtrum
konkave IOL
breite Mundspalte
asymmetr. Mundhaltung
offengehalt. Mund
trapezförmige SOL
evertierte SUL
weitstehende Zähne
Karies
Uvula bifida
Mikrogenie
Retrogenie

Öhrregion und Gehör

nach hinten geneigte Ohren
abstehende Ohren
breiter Lobulus

breite Ohren
hochstehende Ohren
tiefe, schmale Incisura intertrag.
großer, dicker Lobulus

lange Ohren
lange Helixwurzel
gering gerollter abst.
Helixrand
prom. corp. anthelic.
breite Scapha
enger äuß. Gehörgang
hypoplast. Tragus
evert. Antitragus
breite Incisura
intertragica

Stamm

kurzer Hals
Skrotumhypoplasie
Inguinalhernien
ektoper Hoden

breiter Hals
überschüssige Hautfalten am Hals
dünne, fast horizontal verl. Rippen

Umbilicalhernie
Skapulae alatae
Spina bifida
occulta
Hypospadie I
Wirbelanomalien

Obere Extremitäten

kurze Hände
proximal ansetzender Daumen
Brachyclinodaktylie V
nach distal sich verjüngende
Finger

reduzierte Ellbogenstreckung
schwere Fehlbildungen

überstreckbare Gelenke
breite Finger

Untere Extremitäten

kurze Füße

part. Syndaktylie II/III

Coxa valga
Pes planus
breiter Mittelfuß
Pes valgus
promin. Calcaneus
Zehenüberlagerungen
Zehennagelhypoplasie

Integument

Hypertrichose

Cutis marmorata

trockene Haut

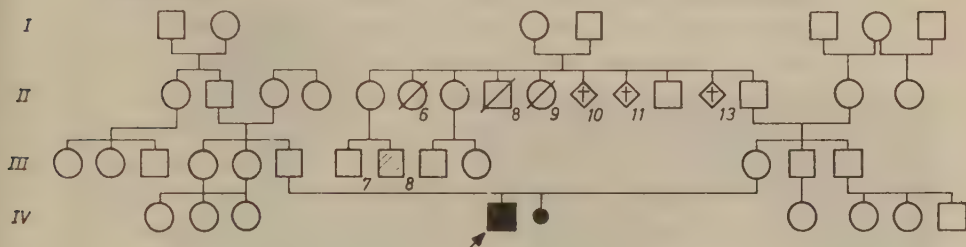
Dermatoglyphen
Sandalenfurchen

Häufung von Radialschleifenmustern	viele Wirbelmuster
wenige Wirbelmuster auf	Radialverlagerter
Fingerbeeren	Triradius A-D
Interdigitaltriradius bc	Sekundärfurchung Palma
transversales/schräges Schleifen-	verring. A-B
muster im I4 Feld	Leistenzahl
distaler axialer Triradius	reduz. C-Linie
	niedr. Musterintens.
	Tibialschleifenmuster
benusterter Thenar	Großzehe
einzelne Beugefurche am 5. Finger	Zygodaktylie-
Vierfingerfurche	triradien auf
	Fußsohle
	Fibularbogenmuster +
	Proximalbogenmuster
	auf Großzehe
	Transversalfurchen
	Planta

6.2.4. Fall M.C., #1981, männlich

1. Familienanamnese

Der Patient wurde als erstes und bisher einziges Kind gesunder Eltern geboren. Die Mutter war bei seiner Geburt 21, der Vater 22 Jahre alt.



Die Familienanamnese des Vaters ist soweit bekannt unauffällig. In der Familie der Mutter findet sich eine Häufung von Totgeburten (II/6, 11, 13) und früh verstorbenen Kindern (II/6, 8, 9). Eine Schwester des Vaters hat einen sprachbehinderten Sohn (III/8).

Nach der Geburt des Patienten erlitt die Mutter einen Abort durch eine Eileiterschwangerschaft.

2. Schwangerschaft, Entbindung, Neugeborenenperiode

Die Schwangerschaft war durch eine Hyperemesis gravidarum kompliziert, die bis zum 6. Schwangerschaftsmonat anhielt. Außerdem wurde im 1. Trimenon, zu einem Zeitpunkt als die Schwangerschaft noch nicht bekannt war, eine Röntgenübersichtsaufnahme des Abdomens durchgeführt. Die Mutter rauchte nicht und nahm keinen Alkohol zu sich.

Die Geburt wurde 13 Tage nach dem errechneten Termin durch eine Fruchtblasensprengung eingeleitet und durch eine Vakuum-

extraktion beendet. Die Nabelschnur war um den Hals geschlungen. Das Geburtsgewicht betrug 2550 g; die Geburtslänge 49 cm und der Geburtskopfumfang 32 cm. Die Apgar-Werte waren 9-10-10. Postpartal litt das Kind an einer ausgeprägten Trinkschwäche. Auf Grund auffälliger Dysmorphiezeichen wurde das Kind in eine Kinderklinik verlegt. Bereits dort fielen eine Microcephalie, faciale Hypertrichosis und Dysmorphien auf; es wurde der Verdacht auf ein Cornelia-de-Lange Syndrom geäußert. Die Ernährung gestaltete sich während des ganzen ersten Lebensjahres sehr schwierig. Das Kind hat häufig erbrochen. Mit 6 Monaten wurde ein vorzeitiger Verschuß der großen Fontanelle festgestellt, das Kind entwickelte jedoch keine Hirndruckzeichen. Seit dem 3. Monat wird eine physiotherapeutische Behandlung nach der Vojtamethode durchgeführt. Es liegt eine Muskeltonusstörung mit hypotoner Grundhaltung und hypertoner Überlagerung vor. Eine wegen Spreizhemmung in der Hüfte durchgeführte Röntgenaufnahme des Beckens ergab keine Auffälligkeiten.

3. Entwicklung , Krankengeschichte

Die psychomotorische Entwicklung war bisher nur gering verzögert: das erste soziale Lächeln erschien altersentsprechend. Das freie Sitzen lernte der Junge mit 1 Jahr. Zu diesem Zeitpunkt konnte er bereits stehen. Mit 1 6/12 Jahren konnte er frei gehen. Die Dentition ist etwas verzögert. Das Sprachverständnis ist fast altersentsprechend, während das aktive Sprechen leicht verzögert erscheint. Die Stimme ist etwas rau und dunkel.

Der Patient ist grobneurologisch unauffällig, erscheint jedoch etwas hyperaktiv und verfügt über eine reichliche Spontanmotorik.

Er ist geistig und motorisch nur leicht retardiert.

4. Befund

Im Alter von 2 7/12 Jahren lag die Größe des Patienten mit 82 cm unterhalb der 3. Perzentile, sein Körpergewicht bezogen auf seine Größe mit 10 kg auf der 10. Perzentile; der Kopfumfang liegt mit 44 cm alters- und größenbezogen deutlich unter der 3. Perzentile.

Abb. 56: M.C.



Craniofacies

Bei dem Patienten liegt eine geringgradige Microcephalie sowie eine leichte Dolichocephalie (LBI = 75,32) bei Zustand nach vorzeitigem Verschuß der Schädelnähte vor. Die Stirn erscheint niedrig. Der Patient hat dichtes, dunkles Haupthaar. Der Haaransatz ist an der Stirn medial weit nach vorne gezogen, sodaß der Eindruck von Geheimratsecken entsteht. Der Nackenhaaransatz ist eher hoch. Temporal erkennt man eine durchscheinende Venenzeichnung.

Das Gesicht des Patienten ist durch seine breite Wangenregion geprägt. Das Mittelgesicht ist anthropometrisch sehr hoch (>97. Perzentile). Der Gesichtsausdruck ist freundlich.

Augenregion

Bei dem Patienten liegt eine antimongoloide Lidspaltenachsenstellung vor. Der Intercanthalabstand ist im Normalbereich. Die Lidspalten sind sehr breit und liegen anthropometrisch weit oberhalb der 97. Perzentile. Die Lidspalten wirken niedrig. Über beiden Oberlidern ist eine Weichteilschwellung mit diffusen Teleangiektasien zu beobachten. Die Augenbrauen verlaufen relativ hoch, sind sehr dicht und wachsen über der Nasenwurzel zusammen (Synophris). Die Wimpern sind auffallend lang, dicht und stark geschwungen. Es besteht eine periorbitale Zyanose. Der Patient leidet unter einem Astigmatismus sowie unter einem Strabismus convergens.

Nasenregion

Die Nasenwurzel ist breit und wirkt in Bezug auf die Augen prominent, anthropometrisch ergibt die Messung der Nasenwurzeltiefe einen Wert im Normbereich. Der Nasenrücken ist anthropometrisch im oberen Normbereich (> 75.P.). Die Nasenspitze ist breit, kugelig und nach unten gezogen. Die Nasenflügel sind niedrig und leicht asymmetrisch. Der Nasenflügelansatz liegt unterhalb des Nasenseptums. Der Nasenflügelabstand liegt ebenso wie die Nasenbodenebene im Normbereich. Die Nasenlöcher sind groß und rund.

Mundregion

Die Oberkieferregion ist prominent und liegt anthropometrisch nur wenig unterhalb der 97. Perzentile. Die Integumentaloberlippe ist deutlich zurückweichend (meßtechnisch unterhalb der 3. Perzentile), und leicht behaart. Der Nasolabialabstand ist lang (anthropometrisch oberhalb der 97. Perzentile). Die Philtrumsäulen sind verstrichen. Die Schleimhautoberlippe ist schmal. Man erkennt medial einen dreieckigen Oberlippenfortsatz.

Der Mund wirkt insgesamt etwas asymmetrisch, die Mundspaltenbreite ist meßtechnisch im mittleren Normbereich. Die Schleimhautunterlippe ist invertiert; sie weicht gegenüber der Oberlippe zurück.

Das Kinn ist von unauffälliger Höhe. Es besteht eine deutliche Tendenz zur Progenie, die meßtechnisch mit einem Wert im oberen Normbereich zum Ausdruck kommt. Es besteht ein leichter Doppelkinnansatz sowie eine periorale Zyanose.

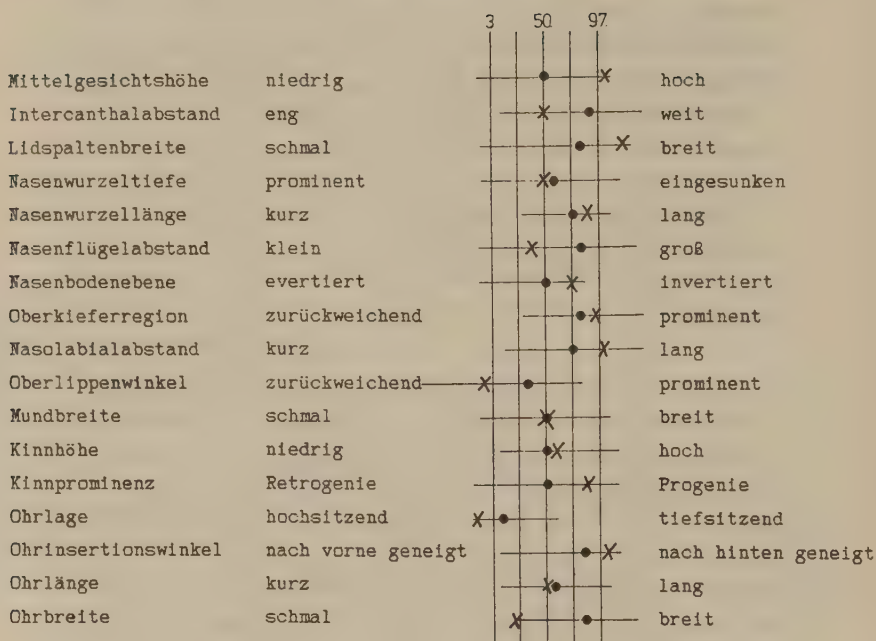
Der Gaumen ist schmal, man tastet eine Mittelleiste. Die Zahnleisten sind breit, Zahnstellung und Form sind unauffällig. Die Dentition ist leicht verzögert.

Ohrregion

Die Ohren des Patienten sind deutlich hochsitzend und liegen anthropometrisch unterhalb der 3. Perzentile. Die Ohrmuscheln sind schmal (meßtechnisch nur knapp oberhalb der 3. Perzentile). Der Ohrinsertionswinkel ist vergrößert und die Ohren sind deutlich nach hinten geneigt (> 97.P.). Es besteht beidseits ein langer, breiter und dicker Lobulus. Die Conchae sowie die Incisura intertragica wirken tief. Die Ohren sind deutlich abstehend. Die Helixwurzel ist lang und prominent, es besteht ein breit umgeschlagener Helixrand. Es findet sich eine angedeutete Helix taeniata rechts. Das Crus superius anthelicis ist breit und prominent, die Concha tief, der Tragus hypoplastisch. Weiterhin findet sich ein prominenter Antitragus und eine schmale, tiefe Incisura intertragica.

Photometrieprofil Patient M.C.

(anthropometrisch #5)



Stamm

Der Stamm des Patienten ist im wesentlichen unauffällig. Er hat einen kurzen, relativ breiten Hals mit dorsal hochgezogenem Weichteilmantel. Der Mamillenabstand erscheint etwas vergrößert. Die Beckenregion erscheint schmal. Die Rima ani ist V-förmig vertieft. Der Hoden des Patienten ist nicht deszendiert, es besteht ein kompletter Kryptorchismus. Außerdem ist eine ringförmige Falte oberhalb des Peniswurzel im Sinne eines Schalskrotums zu beobachten.

obere Extremitäten

Der Patient hat kurze, breite Hände mit kurzen, breiten Fingern, die sich nach distal zu leicht verschmälern und beidseits proximal implantierten Daumen. Es besteht eine leichte Brachyklinodyktylie V an beiden Händen. Die Gelenke sind stark überstreckbar.

untere Extremitäten

Auch die Füße sind kurz und breit; es besteht ein Pes planus. An den Füßen erkennt man eine angedeutete Zygodaktylie II/III beidseits. Die 2. Zehen sind nach fibular gebogen, die 4. Zehen sind nach hallucal gedreht. Insgesamt erscheinen die Zehen breit. Die Zehennägel erscheinen klein, etwas dysplastisch und es ist eine leichte Längsstreifung zu erkennen.

Integument

Die Haut des Patienten erscheint zart, teilweise bläulich durchscheinend. Die Muskulatur ist generell schwach ausgeprägt, das Unterhautfettgewebe ist vermindert. Es besteht eine leichte Hypertrichosis am Stamm.

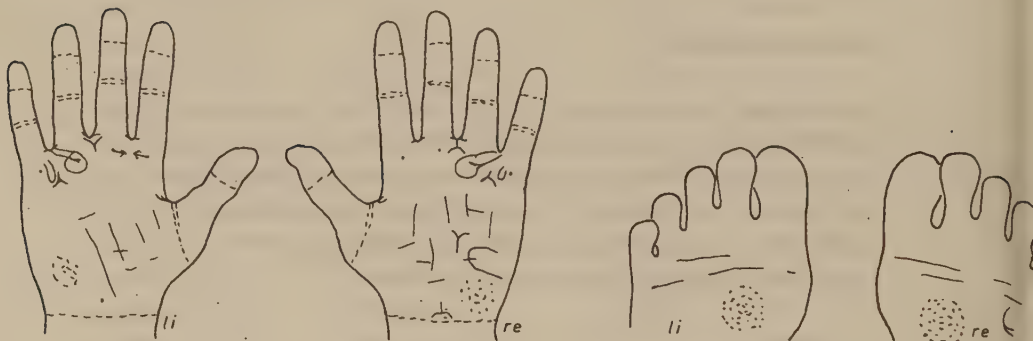
Dermatoglyphen

Die Untersuchung der Hautleisten und Furchen ergab folgenden, stark auffälligen Befund:

- zusätzliche Interdigitaltriradien bc beidseits;
- verringerte ab Leistenzahl links
- wirbelartige I4 Muster beidseits und Distalschleifen aufgrund eines zusätzlichen Triradius C' bds.
- seltene Ulnarschleife auf dem rechten Hypothenar mit zusätzlichem distalen axialen Triradius t''
- starke Sekundärfurchung der Handinnenflächen

- starke Leistendysplasie auf beiden Fußsohlen, schwache Leistendysplasie auf den Handflächen.
- Transversalfurchen auf den Plantae.

Abb. 57: Dermatoglyphen M.C.



5. Chromosomenanalyse

Die Chromosomenanalyse aus der Lymphozytenkultur ergab einen unauffälligen männlichen Chromosomensatz, 46, XY.

6. Zusammenfassende Beurteilung

Bei diesem Patienten kann die Diagnose eines C.d.L. Syndroms mit großer Sicherheit gestellt werden. Der Patient paßt vom phänotypischen Aussehen her gut in das Syndrombild. Auch die prae- und perinatale Anamnese spricht für die Diagnose. Es gibt keine der Diagnose im wesentlichen widersprechenden Merkmale. Auffallen ist die geringgradige psychomotorische Retardierung. Doch dies schließt die Diagnose keineswegs aus.

<u>vorhandene Merkmale</u>	<u>fehlende Merkmale</u>	<u>zusätzliche Merkmale</u>
<u>Schwangerschaft, Geburt und Neugeborenenperiode</u>		
erniedrigtes Geburtsgewicht	Frühgeburt	Hyperemesis gravidarum
Geburtskopfumfang <3.P.	postpartale Atemstörungen, Cyanose	Strahlensexpos. im 1. Trimenon
erniedrigte Geburtslänge	kleine Geburtslänge	Übertragung
Trinkschwäche		Geburtseinleitung
		instrum. Geburtshilfe
		Nabelschnuranomalie
<u>Entwicklung, Krankengeschichte</u>		
Minderwuchs	Infektanfälligkeit	Hyperaktivität
Untergewicht	Herzfehler	
psychomotorische Entwicklungsret.		
Sprachentwicklungsretar.		
Dentition verspätet		
Muskeltonusregulationsstörungen		
rauhe, heisere Stimme		
<u>Kopf allgemein</u>		
Mikrozephalie	Brachyzephalie	Dolichozephalie
niedriger Stirnhaaransatz	diffuser Stirnhaaransatz	lateral zurückweich.
dichtes Kopfhaar	tiefer Nackenhaaransatz	Stirnhaaransatz
volle Wangen		medial vorgezogener Stirnhaaransatz
Hypertrichosis fazial		hoher Nackenhaaransatz
temporal verstärkte Venenzeich.		breites Gesicht
		hohes Mittelgesicht
		faziale Teleangiektas.
		vorzeitiger Verschuß der Fontanellen
<u>Augenregion</u>		
antimongoloide Lidspaltenstell.	weiter Intercanthalabstand	Weichteilfülle im Oberlidraum
breite Lidspalten	breite Augenbrauen	hochverlaufende Augenbrauen
niedrige Lidspalten/Ptoxis		
Strabismus		
lange Wimpern		
dichte, stark geschwung. Wimpern		
dichte Augenbrauen		
Synophris		
periorbitale Zyanose		
<u>Nasenregion</u>		
breite Nasenwurzel	großer Nasenflügelabstand	breiter Nasenrücken
langer Nasenrücken	Cyanose um die Nase	breite Nasenspitze
kugelige Nasenspitze	evertierte Nasenlöcher	nach unten gerichtete Nasenspitze
große, runde Nasenlöcher		niedrige Nasenflügel
		asymmetr. Nasenflügel
		Septuminserion oberh.

Mundregion und Gebiß

prominente OK-Region
langer Nasolabialabstand
verstrichene Philtrumsäulen
steilgestellte IOL
invertierte SOL
dreieckiger Oberlippenfortsatz
periorale Zyanose

herabhängende Mundwinkel
bogenförmige SOL
Zahnstellungsanomalien, Mikrodontie
hoher Gaumen
kurze IUL
tiefer Sulcus mentolabialis
Zahnformanomalien

der Nasenflügel

asymmetr. Mund
invertierte SUL
zurückweichende SUL
schmaler Gaumen
breite Zahnleisten
Gaumenmittelleiste
Progenie
Doppelkinn

Ohrregion und Gehör

hochsitzende Ohren
nach hinten geneigte Ohren
abstehende Ohren
schmale Incisura intertragica
tiefe Incisura intertragica
langer, breiter, dicker Lobulus

breite Ohren

schmale Ohren
prominente Helixwurzel
lange Helixwurzel
breiter aufsteig.+
breiter transversaler+
breiter absteigender
Helixrand
Helix taeniata
breites Crus sup anth.
prom. Crus sup anth.
tiefe Concha
hypoplast. Tragus
prom. Antitragus

Stamm

kurzer, breiter Hals
hochgez. Weichteilmantel Hals
Kryptorchismus

Inguinalhernie
kleiner Penis
kleines Skrotum

weiter Mamillenabstand
schmales Becken
sakrales Grübchen
Schalskrotum

obere Extremitäten

kleine Hände
nach distal verschmäl. Finger
Brachyclinodaktylie V
proximal implantierter Daumen

schwere Fehlbildungen
reduzierte Ellbogenstreckung

überstreckb. Gelenke
breite Mittelhand
kurze, breite Finger

untere Extremitäten

partielle Syndaktylie II/III
kleine Füße

Plattfuß
breiter Mittelfuß
breite Zehen
Tibialdeviation Zehen
Fibulardeviation Zehen
Zehennagelhypoplasie
gestreifte Zehennägel

Integument

Hypertrichose
bläulich durchscheinende Haut

Cutis marmorata

Muskelhypotrophie
vermindertes Unter-
hautfettgewebe

Dermatoglyphen

Interdigitaltriradius bc
transvers. Schleifenmuster
im I4 Feld
distaler axialer Triradius

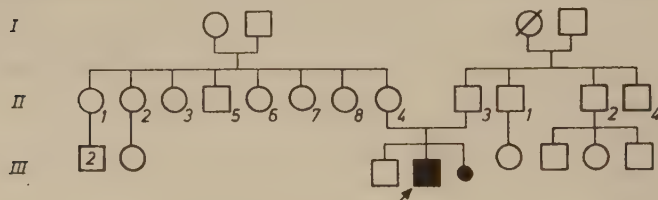
Häufung v. Radialschleifenmustern
wenige Wirbelmuster auf Finger-
beeren
bemusterter Thenar
1 Beugefurche 5. Finger
Vierfingerfurche
Sandalenfurche

Ulnarschleife
rechter Hypothenar
zusätzl.dig. Triradius
c'
Leistendysplasie
verringerte ab Leisten
zahl
starke Sekundärfurch.
Palma
Transversalfurchung
Planta

6.2.5. Fall SC. WO., * 1985, männlich

1. Familienanamnese

Der Patient wurde als zweites Kind seiner Eltern geboren. Die Familienanamnese sowohl des Vaters als auch der Mutter ist unauffällig. Der sechsjährige Bruder des Patienten ist gesund.



2. Schwangerschaft, Entbindung , Neugeborenenperiode

In der Schwangerschaft litt die Mutter in der 2.- 3. SSW unter starken fieberhaften Durchfällen, die mit Imodium behandelt wurden. Bereits ab der 26. SSW fiel eine Wachstumsretardierung des Feten auf. Eine Alkohol-bzw. Nikotinabusus ist nicht bekannt. Die Geburt erfolgte spontan in der 38. SSW. Das Fruchtwasser war mekoniumhaltig. Apgar-Werte: 7-8-9. Das Geburtsgewicht betrug 1470 g; die Geburtslänge 39 cm, der Geburtskopfumfang 28,5 cm. Das Kind wurde sofort in eine pädiatrische Klinik verlegt. Dort wurde ein graumarmoriertes Aussehen, eine verstärkte Lanugobehaarung, eine leise, heisere Stimme, eine ausgeprägte Muskelhypotonie mit Opisthotonus, Fehlbildungen der oberen Extremitäten sowie ein stark auffälliges Äußeres des Kindes festgestellt. Die weitere Entwicklung des Kindes war durch eine ausgeprägte Trinkschwäche kompliziert. Das Kind wurde bis zur 3. Woche mit Sondennahrung gefüttert. Außerdem wurde ein bandförmiges Systolikum, am

ehesten vereinbar mit einem Ventrikelseptumdefekt, diagnostiziert.

3. Befund:

1 Monat alt



2 Jahre alt



Abb. 58: SC. Vo.

Im Alter von 1 Monat lag die Größe des Patienten mit 43 cm weit unter der 3. Perzentile, sein Körpergewicht mit 1810 g bezogen auf die Körpergröße im Normalbereich (50. Perzentile). Es besteht mit einem Kopfumfang von 30 cm eine Microcephalie. Bei einer Nachuntersuchung im Alter von 2 Jahren war eine starke psychomotorische Entwicklungsretardierung offensichtlich.

Craniofacies

Bei dem Patienten liegt eine microbrachycephale Kopfform vor (LBI = 82,2). Die Stirn ist niedrig und zeigt einige rote Flecke. Die Haare waren im Alter von 1 Monat dicht und dunkel. Der Haaransatz ist diffus und sehr tief in die Stirn gezogen und reicht lateral bis an die Augenwinkel heran. Das Gesicht ist

breit, die Wangen sind voll. Das Mittelgesicht ist meßtechnisch sehr niedrig, und liegt weit unterhalb der 3. Perzentile. Über beiden Jochbogen bestehen weichteilige Prominenzen. Am Hals findet sich ein Naevus flammeus.

Augenregion

Der Patient hat hoch- und winkligverlaufende, diffuse, lateral verlängerte Augenbrauen, die über der Nase zusammenwachsen. Es besteht eine antimongoloide Lidspaltenstellung. Der Intercanthalabstand liegt anthropometrisch weit oberhalb der 97. Perzentile im Sinne eines Hypertelorismus. Die Lidspalten sind meßtechnisch sehr breit, und liegen ebenfalls weit oberhalb der 97. Perzentile. Der Patient zeigt hier von allen vermessenen C.d.L. Patienten den höchsten Wert. Die Wimpern sind dicht, lang und stark geschwungen. Die Lidspalten erscheinen relativ niedrig. Es besteht eine angedeutete Protrusio bulbi. Angedeutet ist um die Augenregion eine Cyanose zu beobachten.

Nasenregion

Die Messung der Nasenwurzeltiefe zeigt einen Wert im oberen Grenzbereich im Sinne einer eingesunkenen Nasenwurzel. Die Nasenwurzel ist breit. Der Nasenrücken ist etwas kurz (meßtechnisch im unteren Normbereich), prominent, schmal und konkav, und mündet in eine kugelige, nach oben gerichtete Nasenspitze. Die Nasenbodenebene ist evertiert. Der anthropometrische Meßwert liegt genau auf der 3. Perzentile. Der Nasenflügelabstand ist meßtechnisch deutlich vergrößert und liegt oberhalb der 97. Perzentile. Die Nasenlöcher sind groß, rund und deutlich evertiert. Das Nasenseptum ist breit und inseriert oberhalb der Nasenflügel. Es besteht eine angedeutete Cyanose um die Nasenregion.

Mundregion

Die Messung der Oberkieferregion ergab eine ausgeprägte Prominenz. Der Patient liegt weit oberhalb der 97. Perzentile und zeigt den höchsten Wert des vermessenen C.d.L. Kollektivs. Das gleiche gilt für den Nasolabialabstand. Auch dieser Wert liegt weit oberhalb der 97. Perzentile. Die Integumental-
oberlippe ist meßtechnisch deutlich steilgestellt und zurückweichend. Der Meßwert liegt weit unterhalb der 3. Perzentile. Die Philtrumsäulen sind verstrichen. Die Schleimhautoberlippe ist invertiert, bogenförmig und zeigt einen dreieckigen Fortsatz. Die Schleimhautunterlippe ist ebenfalls invertiert und weicht gegenüber der Oberlippe zurück. Die Mundspalte ist nach unten gebogen und liegt meßtechnisch im Bezug auf die Mundbreite im oberen Normbereich. Die Integumentalunterlippe ist kurz. Es besteht eine Gaumenspalte. Das Frenulum ist vergrößert. Das Kinn ist eher niedrig (anthropometrisch im unteren Normbereich) und zeigt eine Progenie (anthropometrisch oberhalb der 97. Perzentile). Es besteht eine angedeutete Cyanose um den Mund sowie eine submandibuläre Weichteilfülle.

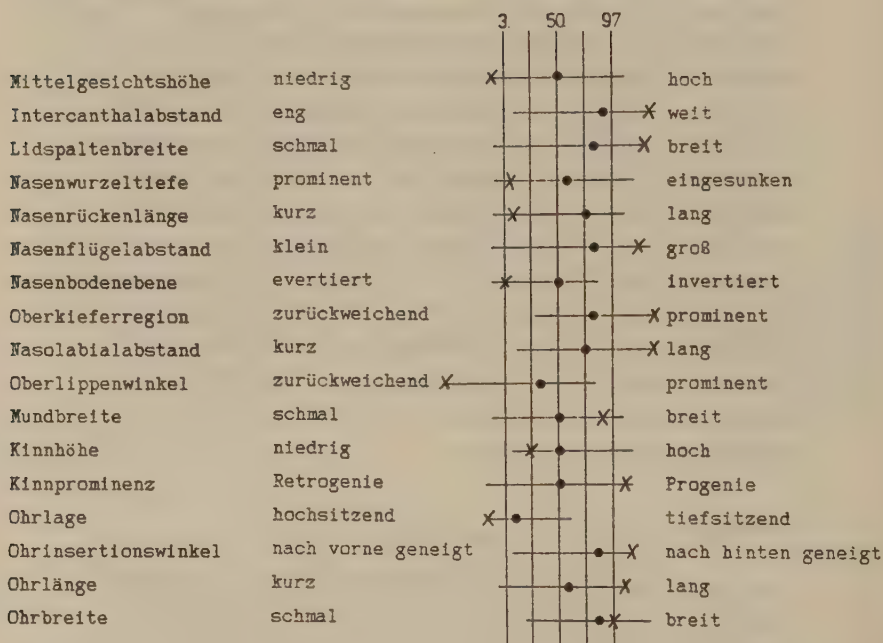
Ohrregion

Die viel zu langen (meßtechnisch oberhalb der 97. Perzentile) und breiten (meßtechnisch an der 97. Perzentile) Ohren sind deutlich nach hinten geneigt (anthropometrisch oberhalb der 97. Perzentile). Die Ohren sitzen hoch am Kopf und liegen anthropometrisch weit unterhalb der 3. Perzentile. Das Crus superius sowie die Scapha sind auffallend breit. Die Incisura intertragica ist tief, der Antitragus deutlich prominent und breit. Der Lobulus ist breit und evertiert. Die Helixwurzel ist kurz, links findet sich ein schwach gerollter Helixrand im absteigenden Schenkel. Es besteht eine angedeutete Helix taeniata. Das Corpus anthelicis ist prominent, das Crus sup.

antheliciis ist breit. Der Tragus ist prominent, die Fossa triangularis ist breit.

Photometrieprofil SC.WO.

(anthropometrisch #1)



Stamm

Der Hals erscheint kurz und breit, die Mamillen wirken hypoplastisch. Der Thorax ist lang und flach, das Becken schmal. Am Rücken ist ein sakrales Grübchen zu erkennen.

Es besteht ein systolisches Herzgeräusch.

Das Genitale ist hypoplastisch. Der kleine Penis weist eine Hypospadie I. Grades auf. Die Hoden sind noch nicht deszendiert, jedoch in der Leiste zu tasten.

obere Extremitäten

Die oberen Extremitäten des Patienten sind schwer mißgebildet. Beide Oberarme sind stark verkürzt, die Ellenbogen sind in Beugestellung fixiert. Der linke Unterarm ist ebenfalls hypoplastisch und zeigt eine rudimentäre Handanlage mit einem Fingerstrahl.

untere Extremitäten

Die Füße zeigen nur minimale Auffälligkeiten. Es besteht ein leichter Pes varus. Am rechten Fuß wird der 4. Zeh vom 5. Zeh teilweise überlagert. Des weiteren sind die hypoplastischen Zehennägel bemerkenswert.

Integument

Der Körper des Patienten ist durch eine generelle Hypertrichose gekennzeichnet. Die Haut ist marmoriert und blaß.

Dermatoglyphen

Aus technischen Gründen konnte eine Analyse der Hautleisten nicht durchgeführt werden.

4. Chromosomenanalyse

Die Chromosomenanalyse ergab einen normalen männlichen Karyotyp, 46, XY.

5. Zusammenfassende Beurteilung

Beim Patienten SC.WO. besteht kein Zweifel an der Diagnose des C.d.L. Syndroms. Der Patient vereinigt alle typischen Merkmale des Syndroms auf sich, sodaß hier eine "auf den ersten Blick Diagnose" gestellt werden kann. Es handelt sich hier um einen sogenannten "Lehrbuchfall".

<u>vorhandene Merkmale</u>	<u>fehlende Merkmale</u>	<u>zusätzliche Merkmale</u>
<u>Schwangerschaft, Geburt und Neugeborenenperiode</u>		
Frühgeburt		intrauterine Wachstumsretardierung
erniedrigtes Geburtsgewicht		Durchfälle der Mutter im 1. Trimenon
Geburtskopfumfang <3.P.		Hyporeflexie
Geburtslänge <3.P.		Mekonium im Fruchtwasser
postpartale Atemstörungen, Cyanose		
Trinkschwäche		
rauhes, heiseres Schreien		
<u>Entwicklung, Krankengeschichte</u>		
Minderwuchs	Untergewicht	
psychomotor. Entwicklungsretard.		
geistige Retardierung		
Muskeltonusregulationsstörungen		
<u>Kopf allgemein</u>		
Microcephalie	temporal verstärkte Venenzeichnung	niedriges Mittengesicht
Brachycephalie		weichteilige Prominenz an Jochbögen
niederer Stirnhaaransatz	tiefer Nackenhaaransatz	eingesunkene Schläfen
dichtes Haupthaar		
breite Wangenregion		
faziale Hypertrichose		
<u>Augenregion</u>		
dichte, breite Augenbrauen		hochverlauf. Augenbrauen
Synophris	Strabismus	Protrusio bulbi
lange, dichte Wimpern		lateral verlängerte + winklig verlaufende Augenbrauen
stark geschwungene Wimpern		
breite Lidspalten		
weiter Intercanthalabstand		
antimongoloide Lidspaltenstellung		
Cyanose um die Augen		
niedrige Lidspalten/Ptoxis		
<u>Nasenregion</u>		
breite Nasenwurzel	langer Nasenrücken	eingesunk. Nasenwurzel
großer Nasenflügelabstand		kurzer Nasenrücken
kugelige Nasenspitze		evert. Nasenbodenebene
große, runde Nasenlöcher		breites Septum
evertierte Nasenlöcher		prom. Nasenrücken
Cyanose um Nase		schmäler Nasenrücken
		konkaver Nasenrücken
		nach oben gerichtete Nasenspitze
		Septuminserktion oberh. der Nasenflügel

Mundregion und Gebiß

prominente Oberkieferregion
lange Integumentaloberlippe
steilgestellte IOL
verstrichene Philtrumsäulen
invertierte SOL

hoher Gaumen

bogenförmige SOL

dreieckiger Fortsatz Oberlippe
nach unten gebogene Mundspalte

konvexbogiger Einschnitt Unterlippe

kurze Integumentalunterlippe
tiefer Sulcus mentolabialis
Cyanose um Mundregion

invertierte
Schleimhaut-
unterlippe
Progenie
Gaumenspalte
breite Mundspalte
zurückweichende
SUL
vergrößertes Frenulum
Mikrogenie
submandibuläre
Weichteilfülle

Ohrregion und Gehör

breite Ohren
hochstehende Ohren
nach hinten geneigte Ohren
tiefe Incisura intertragica
langer Lobulus
breiter Lobulus

abstehende Ohren
schmale Incisura intertragica
dicker Lobulus

lange Ohren
kurze Helixwurzel
Helix taeniata
gering gerollter
absteig. Helixrand
prom. Corpus anth.
breites crus sup. anth.
breite Fossa triangul
breite Skapha
prom. Tragus
prom. Antitragus
breiter Antitragus
abstehender Lobulus

Stamm

kurzer Hals
Genitalhypoplasie
Kryptorchismus

breiter Hals
hochgez. Weichteilmantel Hals
Inguinalhernie

unspez. Herzfehler

breiter Thorax
langer Thorax
flacher Thorax
hypoplas. Mamillen
schmales Becken
sakrales Grübchen
Hypospadie I

obere Extremitäten

reduzierte Ellbogenstreckung
schwere Fehlbildung

untere Extremitäten

kleine Füße
Syndaktylie II/III

Pes varus
hypoplast.
Zehennägel
3. Zeh über-
ragt 4. Zeh

Integument

Cutis marmorata
Hypertrichose

Naevus flammeus am
Hals

6.2.6. Sicherheit der Zuordnung der eigenen 5 Fälle zum C.d.L. Syndrom

An Hand der eigenen 5 Patienten ist die Schwierigkeit der sicheren Zuordnung zu einem bestimmten Syndrom durch Phänotypanalyse gut zu erkennen. Die Kinder wurden auf Grund ihres auffälligen Äußeren oder/und psychomotorischer Retardierung in die genetische Beratungsstelle überwiesen. Ein Geburtstrauma war ausgeschlossen worden. Die routinemäßig durchgeführte Chromosomenanalyse ergab keinerlei Hinweis auf einen Chromosomendefekt.

Als nächster Schritt wurde versucht, auf Grund einer genauen Beschreibung typischer Merkmale, der Anamnese und der Phänotypausbildung der Patienten die Diagnose zu ermöglichen. Dies ist bei einigen von mir beschriebenen Patienten nicht ohne weiteres möglich. Die Phänotypanalyse ergab bei allen Patienten einige Merkmale des C.d.L. Syndroms; andererseits verfügen alle Kinder über Symptome, die bisher zumindest nicht im Zusammenhang mit dem C.d.L. Syndrom erwähnt wurden. Außerdem fehlen bei allen Patienten Merkmale, die in der Literatur als syndromtypisch geschildert werden.

6.2.7. Zusammenfassung der Patientenmerkmale mit Wertung ihrer Syndromspezifität

Im folgenden wird versucht, die Syndromkarte anhand der eigenen 5 Patienten zu prüfen, unter der Voraussetzung, daß alle 5 Patienten dem Syndrom zugehören. In Klammern ist die ermittelte Häufigkeit angegeben.

1. "Syndromspezifische" Merkmalskombination:

16 Merkmale konnten bei allen 5 Patienten gefunden werden; sie können eventuell als syndromspezifische Musterkombination ("Such-" bzw. "Erkennungssequenz") angesehen werden.

- psychomotorische Entwicklungsretardierung (95%)
- geistige Retardierung (98%)
- niederer Stirnhaaransatz (71%)
- dichtes, dunkles Haupthaar (96%)
- breite Wangenregion (58%)
- faziale Hypertrichose (76%)
- dichte, diffuse Augenbrauen (90%)
- Synophris (81%)
- lange, dichte Wimpern (70%)
- stark geschwungene Wimpern ((39%)
- breite Nasenwurzel (91%)
- kugelige Nasenspitze (68%)
- evertierte Nasenlöcher (69%)
- verstrichene Philtrumsäulen (50%)
- kurzer Hals (74%)
- ektopter Hoden (46%)

2. Diagnoseunterstützende Merkmale:

a) 15 Merkmale konnten bei 4 der 5 bearbeiteten Fälle gefunden werden. Sie können zur Diagnoseunterstützung herangezogen werden.

- Trinkschwäche (36%)
- Minderwuchs (81%)
- verzögerte Skelettreifung
- verzögerte Dentition
- breite Lidspalten (38%)
- langer Nasenrücken (46%)
- große, runde Nasenlöcher (78%)

- prominente Oberkieferregion (77%)
- invertierte Schleimhautoberlippe (82%)
- kurze Integumentalunterlippe (66%)
- tiefer Sulcus mentolabialis (36%)
- nach hinten geneigte Ohren (53%)
- kleine Hände (24%)
- proximal ansetzender Daumen (72%)
- Brachyclinodaktylie V (60%)

b) 18 Merkmale lagen bei 3/5 der eigenen Patienten vor. Sie können zur weiteren Diagnoseunterstützung herangezogen werden, wenn eine repräsentative Merkmalskombination aus Gruppe 1 (16 Merkmale) und Gruppe 2a (15 Merkmale) vorliegt.

- erniedrigtes Geburtsgewicht (74%)
- Geburtskopfumfang < 3. Perzeptile (86%)
- postpartale Atemstörungen, Cyanose (41%)
- Muskeltonusregulationsstörungen
- Microcephalie (86%)
- Brachycephalie (50%)
- tiefer Nackenhaaransatz
- antimongoloide Lidspaltenstellung
- großer Nasenflügelabstand (49%)
- nach unten gebogene Mundspalte (65%)
- hochstehende Ohren (38%)
- tiefe, schmale Incisura intertrag. (38%)
- großer, dicker Lobulus (42%)
- breiter Hals (27%)
- partielle Syndaktylie II/III (46%)
- Hypertrichose (62%)
- Interdigitaltriradius bc
- distaler axialer Triradius

c) 17 Merkmale konnten bei 2/5 der eigenen Patienten beobachtet werden. Sie bilden die 4. Stufe der Diagnosesicherung, erscheinen jedoch unspezifischer als die Merkmale der vorigen Gruppen.

- Frühgeburt (16%)
- Geburtslänge < 3. Perzentile (86%)
- rauhes, heiseres Schreien (32%)
- weiter Intercanthalabstand (55%)
- Strabismus (13%)
- lange Integumentaloberlippe (38%)
- steilgestellte, zurückweichende Integumentaloberlippe (38%)
- bogenförmige Schleimhautoberlippe (29%)
- dreieckiger Fortsatz an Oberlippe (34%)
- Zahnstellungsanomalien (47%)
- breite Ohren (45%)
- abstehende Ohren (28%)
- unspezifische Herzfehler (28%)
- sich nach distal verjüngende Finger (14%)
- kleine Füße (24%)
- transversales oder schräges Schleifenmuster im I4 Feld
- Vierfingerfurche (47%)

3. Seltene Merkmale des Symptomenspektrums

a) 17 Merkmale aus dem Symptomenspektrum kamen nur einmal vor; sie sind als seltene Merkmale des C.d.L. Syndroms anzusehen. Auffallend ist, daß fast alle diese Merkmale bei dem typischsten C.d.L. Kind SC.WO. gefunden werden. Es könnte sich somit um Merkmale handeln, die nur bei den Vollbildern des Syndroms angetroffen werden.

- Infektanfälligkeit
- Ptosis (15%)
- Cyanose um Augen (13%)
- Cyanose um die Nase (13%)

- hoher Gaumen (36%)
- konvexbogiger Einschnitt an der Unterlippe (30%)
- Cyanose um Mundregion (13%)
- überschüssige Hautfalten am Hals (10%)
- Inguinalhernien (12%)
- Genitalhypoplasie (10%)
- reduzierte Ellbogenstreckung (31%)
- schwere Fehlbildungen (21%)
- Cutis marmorata (25%)
- Häufung von seltenen Radialschleifenmustern auf den Fingerbeeren anderer als der Zeigefinger
- wenige Wirbelmuster auf den Fingerbeeren
- einzelne Beugefurche auf dem 5. Finger
- Sandalenfurche

b) 2 Merkmale aus dem Symptomenspektrum kamen bei den eigenen 5 Patienten nicht vor. Ihre Syndromspezifität sollte weiter überprüft werden.

- Untergewicht (30%)
- bemusterter Thenar

Die über die Syndromkarte hinausgehenden, zusätzlichen Merkmale zeigten bei den bisher untersuchten 5 eigenen Patienten keine spezifischen Häufungen. Es gibt keinen Hinweis, daß eines dieser zusätzlichen Merkmale syndromspezifischer Natur ist.

6.3. Hinweise auf genetische Ätiologie

Über die genetischen Ursachen des C.d.L. Syndroms herrscht große Unsicherheit. Dies ist besonders aus der Tatsache ersichtlich, daß in der letzten Ausgabe von Mc Kusicks Buch über die Erbkrankheiten der Menschen (1983) das C.d.L. Syndrom unter der Katalognummer 12247 unter den dominanten Erbgängen geführt wird, während es in der vorletzten Ausgabe von 1978 noch unter den

rezessiven Erbgängen zu finden war. Dies ist umso erstaunlicher, als die Literaturangaben dazu nicht wesentlich verändert wurden. Im folgenden wird anhand von Literaturpatienten mit Familienbelastung versucht abzuwägen, was für oder gegen einzelne Erbgänge spricht. Da Patienten beiderlei Geschlechts betroffen sind, scheiden X-gebundene Erbgänge aus.

6.3.1. Autosomal- dominanter Erbgang

Typisch für den dominanten Erbgang wäre die Übertragung der Krankheit von einem betroffenen Elternteil auf die Hälfte der Nachkommen. Bis heute ist noch kein Fall in der Weltliteratur veröffentlicht, in dem eine gesicherte Eltern/Kind Übertragung für das C.d.L. Syndrom beobachtet wurde. Der Grund dafür dürfte in der Schwere der Behinderung der Patienten liegen, die eine Fortpflanzung weitgehend ausschließt.

Weiterhin typisch für den dominanten Erbgang wäre die variable Expressivität. Hierunter wären Fälle zu verstehen, bei welchen Mikrostigmata bei Eltern und/oder Geschwistern vorliegen. Leider sind die meisten Literaturfälle diesbezüglich nur sehr schlecht beschrieben. Für die Reanalyse der familiären Fälle sollte eine gute Patientenbeschreibung einschließlich Photo vorliegen. So mußten die von Borghi et al (1954), Aberfeld (1965), und Beer (1972) beschriebenen Fälle auf Grund fehlender bzw. mangelhafter Phänotypdokumentation für die Reanalyse der Beratungsgrundlagen beiseite gelassen werden. Auch der von Milot et Demay (1972) beschriebene Fall gibt außer der Darlegung der ophthalmologischen Auffälligkeiten keinen Aufschluß über etwa bestehende andere Merkmale aus dem Symptomenspektrum. Der einzige gut auswertbare Literaturfall mit Mikrostigmata in der Familie des betroffenen Patienten sowie ein eigener Fall sollen im folgenden diskutiert werden.

Fallbeispiel 1

Im Jahre 1974 veröffentlichte B.Beck einen Artikel unter dem Titel: Familiäres Vorkommen des C.d.L. Syndroms.

Es wird eine Familie beschrieben, in der 2 Kinder an dem Syndrom leiden und die Mutter sowie ein weiteres Kind Mikrostigmata im Sinne des Syndroms aufweisen.

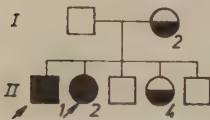


Abb.59: Stammbaum (Beck 1974)

Mikrostigmata:

- I 2: Synophris, lange, gebogene Augenwimpern, Clinodaktylie V
II 4: Synophris, lange, gebogene Augenwimpern, Hypertrichosis, niederer Stirn- und Nackenhaaransatz, invertierte Schleimhautoberlippe, lange Integumentaloberlippe, psychomotorische Entwicklungsretardierung

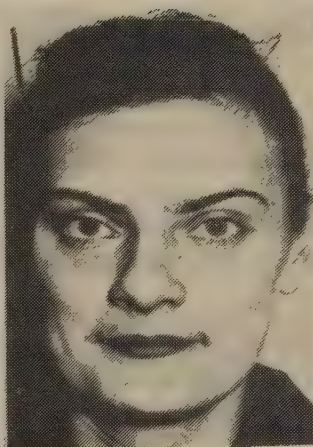
Auf den Seiten 166 und 167 folgt die ausführliche Phänotypanalyse des Patienten II/2 von B.Beck (1974).

Bei Fall II/1 möchte ich auf eine nochmalige Auflistung der Symptome verzichten und auf die folgende Syndromtabelle von Fall II/2 verweisen. Die Kinder sind sich in ihrem Aussehen frappierend ähnlich und ihre Entwicklungsgeschichte deckt sich weitgehend.

Abb. 60: Mutter und Tochter (B.Beck 1974)



II/2



I/2

Photometrieprofil Patient II/2

		3	50	97	
Mittelgesichtshöhe	niedrig		•	X	hoch
Intercanthalabstand	eng		X	•	weit
Lidspaltenbreite	schmal	X		•	breit
Nasenwurzeltiefe	prominent		•		eingesunken
Nasenrückenlänge	kurz			•	lang
Nasenflügelabstand	klein		X	•	groß
Nasenbodenebene	evertiert		•		invertiert
Oberkieferregion	zurückweichend			•	prominent
Nasolabialabstand	kurz			•	lang
Oberlippenwinkel	zurückweichend		•		prominent
Mundbreite	schmal		X		breit
Kinnhöhe	niedrig		•		hoch
Kinnprominenz	Retrogenie			•	Progenie
Ohrlage	hochsitzend	•			tiefsitzend
Ohrinsertionswinkel	nach vorne geneigt			•	nach hinten geneigt
Ohrlänge	kurz			•	lang
Ohrbreite	schmal			•	breit

<u>vorhandene Merkmale</u>	<u>fehlende Merkmale</u>	<u>zusätzliche Merkmale</u>
<u>Schwangerschaft, Geburt und Neugeborenenperiode</u>		
Geburtskopfumfang < 3. Perz.	erniedrigtes Geburtsgewicht	kleine Plazenta
Geburtslänge < 3. Perzentile	Frühgeburt	
postpartale Atemstörungen, Cyanose	rauhes, heiseres Schreien	
<u>Entwicklung, Krankengeschichte</u>		
Minderwuchs		Galaktose 1P-UDT verringert
Untergewicht		
psychomotor. Entwicklungsretard.		
geistige Retardierung		
<u>Infektanfälligkeit</u>		
<u>Kopf allgemein</u>		
Microcephalie	temporal verstärkte Venen-	
Brachycephalie	zeichnung	
niederer Stirnhaaransatz		
tiefer Nackenhaaransatz		
breite Wangenregion		
faziale Hypertrichose		
<u>Augenregion</u>		
dichte, breite Augenbrauen	Ptosis	
Synophris	weiter Intercanthalabstand	
lange, dichte Wimpern	antimongoloide Lidspaltenstellung	
stark geschwungene Wimpern	Strabismus	
breite Lidspalten	Cyanose um die Augen	
<u>Nasenregion</u>		
breite Nasenwurzel	großer Nasenflügelabstand	
	evertierte Nasenlöcher	
kugelige Nasenspitze	Cyanose um die Nase	Septumansatz über Nasenflügelansatz
große, runde Nasenlöcher		
<u>Mundregion</u>		
prominente OK- Region	bogenförmige Schleimhautoberlippe	
	dreieckiger Fortsatz an Oberlippe	
	nach unten gebogene Mundspalte	
verstrichene Philtrumsäulen	konvexbogiger Einschnitt Unterlippe	
invertierte Schleimhautoberlippe	tiefer Sulcus mentolabialis	
kurze Integumentalunterlippe	Cyanose um Mundregion	

Ohrregion

"große Ohren"

abstehende Ohren

Stamm

kurzer Hals

überschüssige Hautfalten a. Hals

breiter Hals

dünne, horizontal verl. Rippen

verlängertes Sigma

Inguinalhernien

obere Extremitäten

kleine Hände

konisch zulaufende Finger

proximal ansetzender Daumen

reduzierte Ellbogenstreckung

Brachyclinodaktylie V

schwere Fehlbildungen

untere Extremitäten

partielle Syndaktylie II/III

Integument

Hypertrichose

Cutis marmorata

Dermatoglyphen

einzelne Beugefurche auf 5. Finger

Häufung von Radialschleifenmust.

Vierfingerfurche

wenige Wirbelmuster auf Fingerbeeren

Folgende Merkmale konnten auf Grund fehlender Angaben bzw. Profilphotos nicht überprüft werden:

- verzögerte Skelettreifung
- verzögerte Dentition
- Muskeltonusregulationsstörungen
- langer Nasenrücken
- lange IOL
- steilgestellte IOL
- hoher Gaumen
- Zahnstellungsanomalien
- breite Ohren
- hochstehende Ohren
- nach hinten geneigte Ohren
- tiefe, schmale Incisura intertragica
- großer, dicker Lobulus
- unspez. Herzfehler
- Genitalhypoplasie
- kleine Füße
- Interdigitaltriradius bc
- transversales Schleifenmuster im I4 Feld
- distaler axialer Triradius
- bemusterter Thenar
- Sandalenfurche

Die Frage, ob beide Kinder zum Formenkreis des C.d.L. Syndroms gezählt werden können, kann mit ja beantwortet werden. Beide Kinder können phänotypisch gut dem Syndrom zugeordnet werden. Leider können nur wenige Parameter vermessen werden, da kein Profilphoto vorliegt. Die gemessenen Parameter liegen zwar alle im Streubereich des C.d.L. Syndroms, jedoch nicht im Bereich des Mittelwertes. Die Mikrostigmata der Mutter könnten auch auf einer vom C.d.L. Syndrom unabhängigen dominanten Vererbung dieser Symptome beruhen. Anders bei dem Geschwisterkind (II/4). Es weist neben craniofacialen Mikrostigmata zusätzlich eine psychomotorische Retardierung mit einem IQ von 70 sowie eine auffällige Körperbehaarung auf. Dieses Kind könnte bereits einer milden Form des C.d.L. Syndroms zugeordnet werden. Diese Familienbeobachtung wäre mit einer autosomal dominanten Vererbung und variabler Expressivität vereinbar.

Fallbeispiel 2: eigener Fall St.A.

Wie bereits unter 6.2.3. beschrieben lag auch bei einem eigenen Kind eine familiäre Belastung vor. Die frühverstorbene Schwester des Patienten wies alle Merkmale eines C.d.L. Syndroms auf. Der Vater wies Mikrostigmata im Sinne des Syndroms auf (Synophris; lange, stark geschwungene Wimpern). Der Patient weist viele syndromspezifische Merkmale auf. Die Diagnose eines C.d.L. Syndroms scheint wahrscheinlich. Auch dieser Fall wäre mit einem autosomal-dominanten Erbgang mit variabler Expressivität vereinbar.

Zusammenfassung

Die beiden geschilderten Fälle wären beide mit dem Denkmodell eines autosomal-dominanten Erbgangs vereinbar. Dies würde die Einordnung des C.d.L. Syndroms unter die autosomal-dominanten Erbgänge in Mc Kusicks Buch (1983) über die Erbkrankheiten der

Menschen bestätigen. Allerdings wird hierbei nicht das insgesamt seltene familiäre Auftreten des Krankheitsbildes, sowie ein Fall von diskordanten Zwillingen mit C.d.L. Syndrom berücksichtigt (Carakushansky B. et Berthier C. 1976), auf den später noch ausführlicher eingegangen wird.

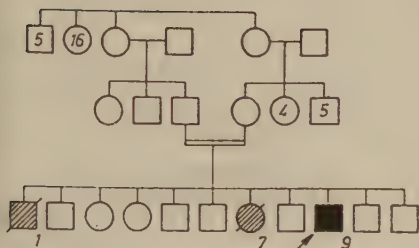
6.3.2. Autosomal-rezessiver Erbgang

Typisch für den autosomal-rezessiven Erbgang wäre das Vorkommen mehrerer kranker Kinder in einer Familie bei gesunden Eltern und/oder Konsanguinität der beiden Elternteile. Leider ist auch bei den familiären Fällen, die Anhalt für eine rezessive Vererbung geben könnten, die Phänotypbeschreibung in der Literatur nur mangelhaft. Es wurden 2 Fälle mit relativ guter Phänotypbeschreibung beispielhaft ausgewählt.

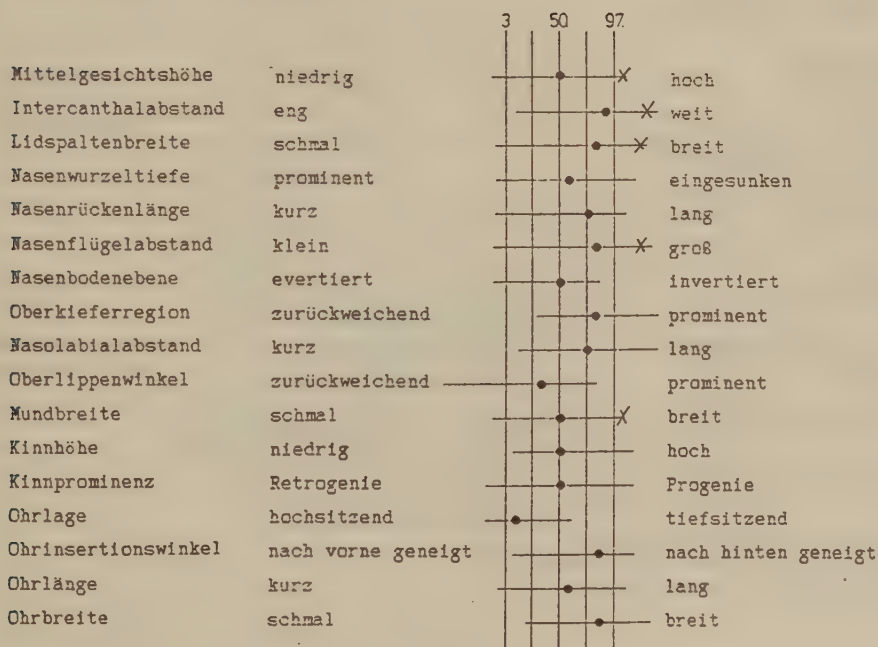
Fallbeispiel 1

Im Jahr 1968 veröffentlichte Abraham et Russel einen Artikel über das C.d.L. Syndrom, und stellte hierin neun Familienbeschreibungen vor. Ich möchte hier auf eine Familienbeschreibung näher eingehen.

Abb.61 u. 62: Stammbaum und Foto Patient Abraham et Russel
(1968)



Photometrieprofil Patient III/9



<u>vorhandene Merkmale</u>	<u>fehlende Merkmale</u>	<u>zusätzliche Merkmale</u>
<u>Schwangerschaft, Geburt und Neugeborenenperiode</u>		
Frühgeburt		
erniedrigtes Geburtsgewicht		
postpartale Atemstörungen, Cyanose		
Trinkschwäche		
rauhes, heiseres Schreien		
<u>Entwicklung, Krankengeschichte</u>		
Minderwuchs		
Untergewicht		
psychomotorische Entwicklungsret.		Agammaglobulinämie
geistige Retardierung		
Infektanfälligkeit		
Muskeltonusregulationsstörungen		
<u>Kopf allgemein</u>		
Microcephalie		
Brachycephalie		
niederer Stirnhaaransatz		
breite Wangenregion		
faziale Hypertrichose		
dichtes, dunkles Haupthaar		
<u>Augenregion</u>		
dichte, breite Augenbrauen	Cyanose um die Augen	Hornhauttrübung
Synophris		Epicanthus med.
lange, dichte Wimpern	Ptoxis	niedere Lidspalten
stark geschwungene Wimpern		
breite Lidspalten		
weiter Intercanthalabstand		
antimongoloide Lidachsenstellung		
Strabismus		
<u>Nasenregion</u>		
breite Nasenwurzel		
großer Nasenflügelabstand	Cyanose um die Nase	
kugelige Nasenspitze	evertierte Nasenlöcher	Septumansatz unter
	große, runde Nasenlöcher	Nasenflügelansatz
<u>Mundregion und Gebiß</u>		
lange Integumentaloberlippe	bogenförmige Schleimhautoberlippe	
verstrichene Philtrumsäulen	dreieckiger Fortsatz an Oberlippe	
invertierte Schleimhautoberlippe	hoher Gaumen	
	tiefer Sulcus mentolabialis	
nach unten gebogene Mundspalte	Cyanose um Mundregion	
konvexbogiger Einschnitt Unterlippe		
kurze Integumentalunterlippe		

Ohrregion und Gehör

abstehende Ohren

Stamm

kurzer Hals

breiter Hals

unspez. Herzfehler

überschüssige Hautfalten am Hals

Genitalhypoplasie

ektoper Hoden

obere Extremitäten

kleine Hände

reduzierte Ellbogenstreckung

proximal ansetzender Daumen

nach distal sich verjüng. Finger

Brachyclinodaktylie V

schwere Fehlbildungen

untere Extremitäten

partielle Syndaktylie II/III

kleine Füße

Integument

Cutis marmorata

Hypertrichosis

Folgende Merkmale konnten auf Grund fehlernder Angaben bzw. Profilphotos nicht überprüft werden:

- Geburtskopfumfang
- Geburtslänge
- verzögerte Skelettreifung
- verzögerte Dentition
- tiefer Nackenhaaransatz
- temporal verstärkte Venenzeichnung
- langer Nasenrücken
- prominente OK-Region
- steilgestellte IOL
- Zahnstellungsanomalien
- breite Ohren
- hochstehende Ohren
- nach hinten geneigte Ohren
- tiefe, schmale Incisura intertragica
- großer, dicker Lobulus
- Häufung von seltenen Radialschleifenmustern
- wenige Wirbelmuster auf Fingerbeeren
- Interdigitaltriradius bc
- transversales/schräges Schleifenmuster im I4 Feld
- distaler axialer Triradius
- bemusterter Thenar
- einzelne Beugefurche 5. Finger
- Sandalenfurche
- Vierfingerfurche

Obwohl einige typische Merkmale des C.d.L. Syndroms fehlen, scheint in diesem Fall die Diagnose relativ zuverlässig (siehe Syndromliste Seite 170/171). Auch bei diesem Patienten können leider nur wenige Parameter vermessen werden, da auch hier kein Profilphoto vorhanden ist. Die Eltern des Patienten sind Cousin und Cousine I. Grades. Mikrostigmata sind nicht beschrieben. Eine früh verstorbene Schwester (III/7) des Patienten sah nach Zeugenaussagen genau wie der beschriebene Patient aus. Einer der Brüder des Patienten (III/1) war psychomotorisch stark retardiert, kleinwüchsig (<3. Perz.), microcephal und hatte eine Vierfingerfurche an beiden Händen. Er starb bevor eine exakte Phänotypanalyse erfolgen konnte.

Vieles in dieser Familienbeobachtung spricht für einen autosomal-rezessiven Erbgang. Die Eltern sind relativ nah miteinander verwandt. Beide zeigen keine Mikrostigmata im Sinne des Syndroms. Die verstorbene Schwester des Patienten war wohl ebenfalls in den Formenkreis des C.d.L. Syndroms einzuordnen. Der älteste Bruder weist Mikrostigmata im Sinne des Syndroms auf.

Fallbeispiel 2

Im Jahre 1967 veröffentlichte P.M. Pearce und Pitt im Medical Journal of Australia 6 Fallberichte mit C.d.L. Syndrom. Bei 1 Fallbericht bestand eine Konsanguinität der Eltern. Ich möchte hier näher auf diesen Fall eingehen.

Fall Pearce und Pitt 1967

<u>vorhandene Merkmale</u>	<u>fehlende Merkmale</u>	<u>zusätzliche Merkmale</u>
Schwangerschaft, Geburt und Neugeborenenperiode erniedrigtes Geburtsgewicht<3.P. Frühgeburt		
<u>Entwicklung, Krankengeschichte</u> Minderwuchs Untergewicht psychomotor. Entwicklungsret. geistige Retardierung Infektanfälligkeit Muskeltonusregulationsstörg.		
<u>Kopf allgemein</u> Microcephalie niederer Stirnhaaranatz dichtes, dunkles Haupthaar breite Wangenregion faziale Hypertrichose		
<u>Augenregion</u> dichte, breite Augenbrauen Synophris lange, dichte Wimpern stark geschwungene Wimpern breite Lidspalten? Ptosis/niedere Lidspalten	antimongoloide Lidspaltenstellung	
Cyanose um die Augen		
<u>Nasenregion</u> breite Nasenwurzel kugelige Nasenspitze große, runde Nasenlöcher evertierte Nasenlöcher		
<u>Mundregion</u> nach unten gebogene Mundspalte Cyanose um Mundregion?	verstrichene Filtrumsäulen invertierte Schleimhautoberlippe bogenförmige Schleimhautoberlippe dreieckiger Fortsatz an Oberlippe konvexbogiger Einschnitt Unterlippe kurze Integumentalunterlippe tiefer Sulcus mentolabialis	"maxilläre Retro- gnathie" "mandibuläre Progenie"
<u>Ohrregion</u>	abstehende Ohren	
<u>Stamm</u> kurzer Hals breiter Hals Genitalhypoplasie	überschüssige Hautfalten am Hals	

obere Extremitäten

reduzierte Ellbogenstreckung

kleine Hände

nach distal sich verjüng. Finger

proximal ansetzender Daumen

Brachyclinodaktylie V

schwere Fehlbildungen

untere Extremitäten

kleine Füße

partielle Syndaktylie II/III

Integument

Hypertrichose

Folgende Merkmale konnten auf Grund fehlender Angaben bzw. Profilphotos nicht überprüft werden:

- Geburtskopfumfang
- Geburtslänge
- postpartale Atemstörungen, Cyanose
- Trinkschwäche
- rauhes, heiseres Schreien
- verzögerte Skelettreifung
- verzögerte Dentition
- Brachycephalie
- tiefer Nackenhaaransatz
- temporal verstärkte Venenzeichnung
- breite Lidspalten
- weiter Intercanthalabstand
- Strabismus
- langer Nasenrücken
- großer Nasenflügelabstand
- Cyanose um die Nase
- lange IOL
- steilgestellte IOL
- hoher Gaumen
- Zahnstellungsanomalien
- breite Ohren
- hochstehende Ohren
- nach hinten geneigte Ohren
- tiefe, schmale Incisura intertragica
- großer, dicker Lobulus
- dünne, fast horizontal verlaufende Rippen
- unspez. Herzfehler
- Inguinalhernien
- ektoper Hoden
- Cutis marmorata
- keinerlei Angaben zu den Dermatoglyphen

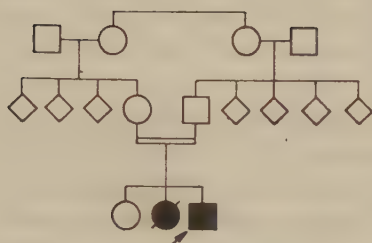


Abb. 63 u. 64 : Stammbaum und Foto des Patienten von Pearce et Pitt (1967)

Die Beurteilung dieses Patienten gestaltet sich schwierig. Die Angaben in der Literatur sind leider dürftig.

Die prä- und perinatale Anamnese ist eher untypisch. Auch die eigene Revision der craniofacialen Dysmorphien ist schwierig. Eine anthropometrische Überprüfung der craniofacialen Dysmorphien war nicht möglich, da das Photo nicht rein frontal aufgenommen wurde. Die phänotypische Analyse ergibt, daß einige Dysmorphiemerkmale nicht vorhanden sind. Die Mundregion erscheint eher untypisch. (siehe Syndromliste Seite 173/174). Der Patient hatte noch eine Schwester (III/2) mit der gleichen Symptomatik, die verstorben ist.

Interessant ist die Tatsache, daß bei beiden Kindern die Diagnose einer Mucopolysaccharidose Pfaundler-Hurler erwogen wurde, die erst nach 10 Jahren in der Klinik des Autors revidiert wurde. Das andere Geschwisterkind ist gesund.

Unter der Voraussetzung, daß es sich hier um ein C.d.L. Syndrom handelt, was durchaus nicht sicher ist, wäre diese Familienbeobachtung mit einem autosomal-rezessiven Erbgang vereinbar.

6.3.3. Zwillingsbefunde

In der Literatur ist das Auftreten des C.d.L. Syndroms bei Zwillingen viermal beschrieben worden.

In zwei Fällen (Choo et Bianchi 1965, Watson 1979) handelt es sich um eineiige Zwillinge, bei welchen beide Kinder betroffen sind. Da eineiige Zwillinge in der Genanlage identisch sind, dürfte bei diesen Kindern eine Neumutation vorliegen (keine Mikrostigmata der Eltern).

In einem weiteren Fall (Stevenson et Scott 1976) wird das Auftreten des Syndroms bei einem Kind eines zweieiigen Zwillingspaars beschrieben. Auch hier dürfte es sich um eine sporadisch aufgetretene Neumutation handeln.

In einem Fall (Carakushansky et Berthier 1976) werden eineiige Zwillinge beschrieben, bei welchen nur ein Kind betroffen ist. Leider ist das Photo der Kinder von schlechter Qualität und die Beschreibung des betroffenen Kindes relativ oberflächlich. Trotz intensiver Bemühungen ist es mir nicht gelungen, weitere Informationen zu diesem Fall zu erhalten. Unter der Voraussetzung, daß das beschriebene Kind tatsächlich unter einem C.d.L. Syndrom leidet, würde dies den Ausschluß eines monogenen Vererbungsmusters für das Syndrom bedeuten.

6.3.4. Multifaktorielle/polygene Ätiologie

Aus der Diskussion der Genetik des C.d.L. Syndroms läßt sich bis hier folgendes Resumé ziehen:

Einen dominanten Erbgang als Ursache anzunehmen läßt sich nur durch wenige Tatsachen nachweisen. Nur sehr selten sind Fälle mit Mikrostigmata in der Verwandtschaft veröffentlicht. In den beschriebenen Fällen sind niemals 50% der Nachkommen betroffen. Übrig bleibt bei den sporadischen Fällen die Theorie einer dominanten Neumutation, was jedoch bei Auftreten mehrerer Kinder in einer Familie eher unwahrscheinlich ist.

Auch der rezessive Erbgang als Ursache für das C.d.L. Syndrom scheidet weitgehend aus. Vor allem die Diskordanz bei eineiigen Zwillingen spricht gegen eine monogene Ätiologie, unter der Voraussetzung, daß die Zwillinge wirklich unter dem Syndrom leiden.

Auch Chromosomendefekte scheinen nicht der Grund für das Auftreten des Syndroms zu sein. Die Mehrzahl der beschriebenen Defekte (siehe Seite 90) sind meistens Kulturartefakte oder treffen zufällig mit dem Syndrom zusammen. Die von Wilson et Schmickel 1978 aufgestellte Theorie, daß das C.d.L. Syndrom und die partielle 3q Duplikation identisch sind, wurde inzwischen an Hand von Chromosomenanalysen bei C.d.L. Kindern eindeutig widerlegt.

Übrig bleibt die Theorie einer multifaktoriellen Genese für das C.d.L. Syndrom. Hierfür sprechen verschiedene Punkte.

Am wichtigsten ist der Fall von Diskordanz bei eineiigen Zwillingen. Auch das Auftreten von Mikrostigmata unter Eltern und Geschwistern, sowie das vereinzelt gehäufte Vorkommen des Syndroms innerhalb einer Familie paßt in die Modellvorstellung eines multifaktoriell bedingten Erbleidens. Ebenso ist hier der sehr unterschiedliche Schweregrad in der Ausprägung des Syndroms zu nennen. Es werden einerseits Patienten beschrieben, die sowohl physisch als auch psychisch schwer behindert sind, niemals laufen lernen und als reine Pflegefälle zu betrachten sind. Andererseits sind Fälle veröffentlicht worden, die physisch nur geringe Dysmorphien aufweisen, und deren Intelligenz normal oder nur sehr gering unter dem Durchschnitt liegen soll. In der Literatur sind 3 solche Fälle beschrieben, jedoch eignen sich auf Grund der publizierten Daten nur zwei

für eine kritische Revision (Mc Intire et Eisen 1965, Vischer 1965, Gadoth et al 1982).

Fallbeispiel 1

1965 veröffentlichte D. Vischer 7 Familienbeschreibungen mit C.d.L. Syndrom. Die 4. Familienbeschreibung soll hier geschildert werden.

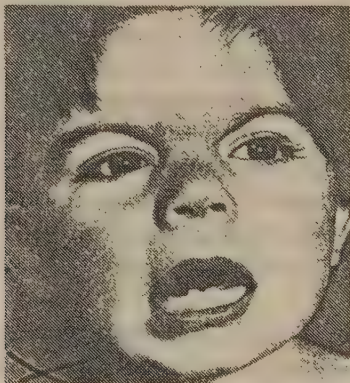


Abb 65: : Photo des von Vischer beschriebenen Kindes (16 Monate)

Bei der Phänotypanalyse (siehe Seite 179) zeigt sich, daß viele typische Merkmale des C.d.L. Syndroms vorhanden sind. Das normale Geburtsgewicht in der Anamnese ist relativ untypisch. Trotzdem kann das Kind phänotypisch einer milden Verlaufsform des C.d.L. Syndroms zugeordnet werden

Patient von Vischer (16 Monate alt)

<u>vorhandene Merkmale</u>	<u>fehlende Merkmale</u>	<u>zusätzliche Merkmale</u>
<u>Schwangerschaft, Geburt und Neugeborenenperiode</u>		
postpartale Atemstörungen, Cyanose	Frühgeburt	Wehen im 7. SSM
Trinkschwäche	erniedrigtes Geburtsgewicht	
rauhes, heiseres Schreien	Geburtslänge < 3.P.	
<u>Entwicklung, Krankengeschichte</u>		
Minderwuchs	Untergewicht	Dakryostenose
verzögerte Skelettreifung	psychomotor. Entwicklungsretar.	frühkindliche
Muskeltonusregulationsstörg.	geistige Retardierung	Krampfanfälle
	verzögerte Dentition	
	Infektanfälligkeit	
<u>Kopf allgemein</u>		
Microcephalie		
Brachycephalie		Hautpolster über Glabella
dichtes, dunkles Haupthaar	niederer Stirnhaaranatz	
breite Wangenregion		
faziale Hypertrichose		
<u>Augenregion</u>		
dichte, breite Augenbrauen		
Synophris		
lange, dichte Wimpern	Ptosie, Strabismus	
stark geschwungene Wimpern		
breite Lidspalten		
weiter Intercanthalabstand		
antimongoloide Lidspaltenstellg.		
<u>Nasenregion</u>		
breite Nasenwurzel		
großer Nasenflügelabstand		
große, runde Nasenlöcher	kugelige Nasenspitze	
evertierte Nasenlöcher		
<u>Mundregion und Gebiß</u>		
bogenförmige Schleimhautoberlippe	verstrichene Filtrumsäulen	breite Zahnleiste
hoher Gaumen	invertierte Schleimhautoberlippe	
kurze Integumentalunterlippe	dreieckiger Fortsatz an Oberlippe	
tiefer Sulcus mentolabialis	Zahnstellungsanomalien	
<u>Ohrregion und Gehör</u>		
abstehende Ohren	nach unten gebogene Mundspalte	
	konvexbogiger Einschnitt Unterlippe	

Stamm

kurzer Hals	unspez. Herzfehler	sakrales
breiter Hals	überschüssige Hautfalten am Hals	Grübchen
dünne, fast horizont.verl. Rippen	Genitalhypoplasie	
	ektoper Hoden	

obere Extremitäten

reduzierte Ellbogenstreckung	schwere Fehlbildung	Querrillung der
kleine Hände		Nägel
nach distal sich verjüngende Fing.		
proximal ansetzender Daumen		
Brachyclinodyktylie V		

untere Extremitäten

kleine Füße	partielle Syndaktylie V
-------------	-------------------------

Integument

Hypertrichose	Cutis marmorata
---------------	-----------------

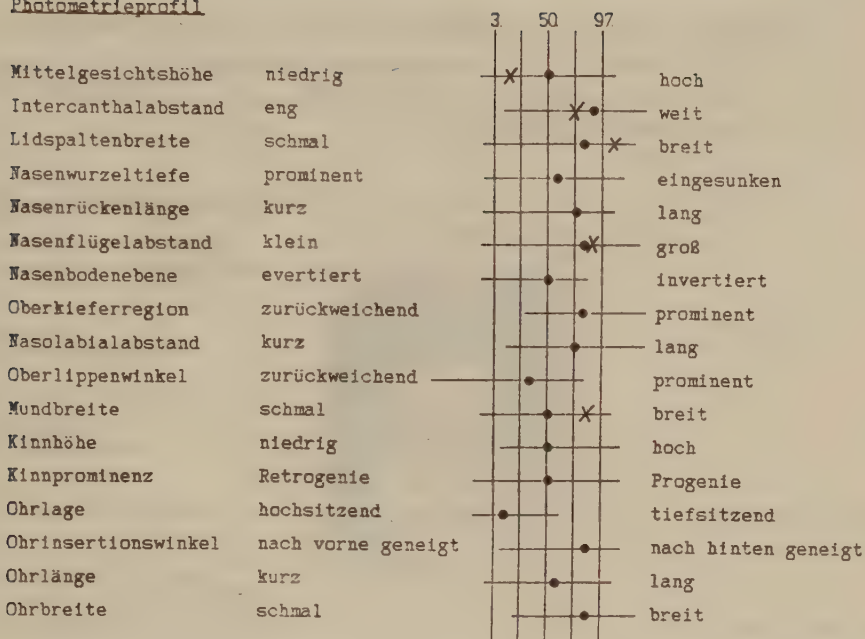
Dermatoglyphen

Vierfingerfurche

Folgende Merkmale konnten auf Grund fehlender Angaben bzw. Profilphotos nicht überprüft werden:

- Geburtskopfumfang
- tiefer Nackenhaaransatz
- temporal verstärkte Venenzeichnung
- Cyanose um Augen
- Cyanose um Nase
- Cyanose um Mundregion
- prominente OK-Region
- lange IOL
- steilgestellte IOL
- breite Ohren
- hochstehende Ohren
- nach hinten geneigte Ohren
- tiefe, schmale Incisura intertragica
- großer, dicker Lobulus
- Inguinalhernien
- keine Angaben zu den Hautleisten

Photometrieprofil



Über den Entwicklungsstand des Kindes wird leider nur wenig berichtet. Vischer schreibt, die psychomotorische Entwicklung des Kindes sei bis zum Alter von 17 Monaten normal. Das Kind sei "ausgeglichen für Motorik, Koordination, Sprache und Beziehung zur Umwelt und entspreche im Test nach Brunet-Lézine einem Entwicklungsalter von 16 Monaten". Das geringe Alter des Patienten zum Untersuchungszeitpunkt läßt eine gesicherte Beurteilung der Intelligenz des Kindes nur eingeschränkt zu. Es scheint zumindest nur eine geringgradige psychomotorische Retardierung vorzuliegen. Dies würde einer milden C.d.L. Verlaufsform im Rahmen einer multifaktoriellen Ätiologie durchaus entsprechen.

Fallbeispiel 2

Der 2. Fall über den ich berichten will, wurde 1982 von Gadoth et al veröffentlicht. Er berichtet über ein 4 1/2 Jahre altes Mädchen mit Zeichen eines C.d.L. Syndroms ohne Hinweis auf eine psychomotorische Retardierung.

Abb. 66: Photo des von Gadoth et al beschriebenen Kindes im Alter von 6 Monaten



Auch in diesem Fall ist das Geburtsgewicht normal und viele, typische Merkmale des C.d.L. Syndroms fehlen. Im Stanford-Binet Intelligenztest für Kinder erreichte das Kind einen IQ von 78. Der Autor berichtet über Konzentrationsschwierigkeiten der Patientin während des Tests. Das abstrakte Denkvermögen sei jedoch gut entwickelt. Die Patientin besucht einen normalen Kindergarten. Weder den Eltern noch der Kindergärtnerin sei jemals ein auffälliges Verhalten oder eine geistige Retardierung aufgefallen.

Patientin von Gadoth et al 1982 (6 Monate)

<u>vorhandene Merkmale</u>	<u>fehlende Merkmale</u>	<u>zusätzliche Merkmale</u>
<u>Schwangerschaft, Geburt und Neugeborenenperiode</u>		
Geburtsskopfumfang < 3.P.	Frühgeburt	
postpartale Atemstörungen, Cyanose	erniedrigtes Geburtsgewicht	
Trinkschwäche	rauhes, heiseres Schreien	
<u>Entwicklung, Krankengeschichte</u>		
Minderwuchs	Untergewicht	
verzögerte Skelettreifung	psychomotor. Retardierung	
Muskeltonusregulationsstörungen	geistige Retardierung	
	Infektanfälligkeit	
<u>Kopf allgemein</u>		
niederer Stirnhaaranatz	Microcephalie	
	Brachycephalie	
dichtes, dunkles Haupthaar		
breite Wangenregion		
faziale Hypertrichose		
<u>Augenregion</u>		
dichte, breite Augenbrauen	breite Lidspalten	S-förmiges Oberlid
Synophris	Ptoxis	
lange, dichte Wimpern	Strabismus	
stark geschwungene Wimpern		
weiter Intercanthalabstand		
antimongoloide Lidspaltenstellung		niedere Lidspalten
Cyanose um die Augen		
<u>Nasenregion</u>		
breite Nasenwurzel	kugelige Nasenspitze	
	große, runde Nasenlöcher	
großer Nasenflügelabstand (>75.P)	invertierte Nasenlöcher	
Cyanose um die Nase		
<u>Mundregion und Gebiß</u>		
	lange Integumentaloberlippe	
verstrichene Philtrumsäulen	invertierte Schleimhautoberlippe	
	bogenförmige Schleimhautoberlippe	
	dreieckiger Fortsatz an Oberlippe	
	konvexbogiger Einschnitt Unterlippe	
nach unten gebogene Mundspalte	tiefer Sulcus mentolabialis	
kurze Integumentalunterlippe		
Cyanose um Mundregion		

Stamm

kurzer Hals
breiter Hals

überschüssige Hautfalten am Hals

obere Extremitäten

kleine Hände

reduzierte Ellbogenstreckung
schwere Fehlbildung

proximal ansetzender Daumen
Brachyclinodaktylie V

untere Extremitäten

kleine Füße

partielle Syndaktylie II/III

Klumpfüße bds.

Integument

Hypertrichose

Cutis marmorata

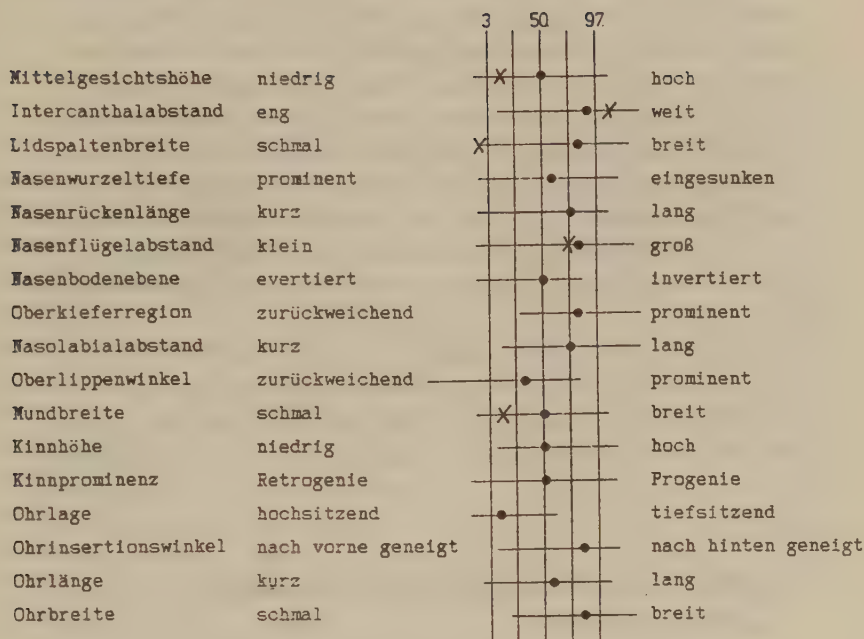
Dermatoglyphen

Vierfingerfurche

Folgende Merkmale konnten auf Grund fehlender Angaben bzw. Profilphotos nicht überprüft werden:

- Geburtslänge
- verzögerte Dentition
- tiefer Nackenhaaransatz
- temporal verstärkte Venenzeichnung
- langer Nasenrücken
- prominente OK- Region
- steilgestellte IOL
- hoher Gaumen
- Zahnstellungsanomalien
- breite Ohren
- hochstehende Ohren
- nach hinten geneigte Ohren
- abstehende Ohren
- tiefe, schmale Incisura intertragica
- großer, dicker Lobulus
- unspez. Herzfehler
- Inguinalhernien
- Genitalhypoplasie
- dünne, fast horizontal verlaufende Rippen
- nach distal sich verjüngende Finger
- keine Angaben zu den Hautleisten

Photometrieprofil



Leider ist diesem Fallbericht kein Stammbaum beigelegt. Der Autor vermerkt jedoch, daß die Patientin das einzige Kind ihrer Eltern sei. Zwei vorangegangene Schwangerschaften endeten mit einem Abort.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Zuordnung dieser Patientin zum C.d.L. Syndrom eher fraglich erscheint. Die Patientin könnte vom Phänotyp her durchaus dem Rubinstein-Taybi Syndrom zugeordnet werden.

6.4. Entwicklungsprognose

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß kein Fall von C.d.L. Syndrom mit normaler Intelligenz gesichert ist. Beide von mir diskutierten Fälle weisen einen zumindest grenzwertigen IQ auf. Die von Gadoth et al beschriebene Patientin ist nur fraglich dem C.d.L. Syndrom zugehörig. Ihr IQ von 78 liegt unterhalb dem Bevölkerungsdurchschnitt. Der von Vischer beschriebene Fall war zum Untersuchungszeitpunkt noch sehr jung. Bei diesem Patienten ist eine psychomotorische Retardierung nicht beobachtet worden, jedoch bestehen Anzeichen, daß auch hier der IQ eher grenzwertig ist.

Deutlich wird anhand der Analyse dieser Fälle, daß eine große Streubreite in der geistigen Entwicklung der C.d.L. Patienten möglich ist, was sehr gut mit dem Denkmodell einer multifaktoriellen Ätiologie erklärt werden kann.

6.5. Phänotypische Abgrenzung der partiellen Trisomie 3q vom C.d.L. Syndrom

In der Literatur sind 7 Fälle beschrieben, bei welchen von den Autoren als Ursache des C.d.L. Syndroms eine partielle Trisomie 3q angegeben wird (Falek et al 1966, Wilson et Schmickel 1978, Sciorra et al 1979, Centerwall et al 1977).

Inzwischen ist es sicher, daß es sich beim C.d.L. Syndrom und bei der 3q-Duplikation um zwei voneinander unabhängige Krankheitsbilder handelt. Die phänotypischen Überschneidungen und Unterscheidungskriterien sind in Tabelle 3 gegenübergestellt.

Die Erhebung eines ausführlichen Stammbaums ist unerlässlich. Gehäufte Aborte und früh verstorbene Kinder, sowie gehäuftes Vorkommen schwer behinderter Kinder ähnlichen Aussehens in der Familie des Vaters oder der Mutter können auf eine erbliche chromosomale Segmentaberration betreffend 3q hinweisen. In der prä- und perinatalen Anamnese ist das Geburtsgewicht des Kindes wichtig. Ein stark erniedrigtes Geburtsgewicht ist eher für das C.d.L. Syndrom typisch. Vom Phänotyp des Gesichtes und des Kopfes her können die Kinder sehr ähnlich sein. Eine mongoloide Lidachse, ein Epicanthus medialis, nieder sitzende, schwer deformierte Ohrmuscheln, eine Gaumenspalte und schwere Augenfehler weisen jedoch eher auf eine partielle Duplikation 3q hin. Auch Deformierungen des Thorax (z.B. Pectus excavatum) und Wirbelsäulenmißbildungen (Spina bifida, Hemivertebrae) sind eher pathognomonisch für die partielle 3q Duplikation. Schwere Mißbildungen der oberen Extremitäten scheinen fast ausschließlich beim C.d.L. Syndrom aufzutreten, während Mißbildungen der unteren Extremitäten eher bei der 3q Duplikation zu finden sind. Letztendlich will ich noch die Mißbildungen des Urogenitaltrakts nennen, die außer dem ektopen Hoden beim C.d.L. Syndrom sehr selten sind, während sie bei der partiellen Duplikation 3q häufig beschrieben sind.

Natürlich können alle Symptome nur als Hinweis gewertet werden. Eine Chromosomenanalyse ist in allen Fällen unerlässlich. Dies ist für die weitere genetische Beratung außerordentlich wichtig, da das Wiederholungsrisiko für die partielle 3q Duplikation im Falle einer balancierten Translokation einer der beiden Elternteile wesentlich höher liegen kann als bei einer gesicherten Diagnose eines C.d.L. Syndroms .

Abb.67 u. 68: Photos von Kindern mit partieller 3q Duplikation
(Centerwall et al 1977 (A,B), Sciorra et al 1979)

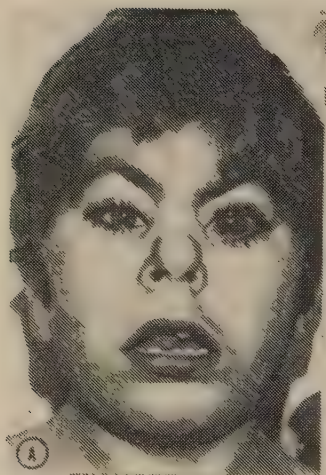


Tabelle 3: Vergleich : C.d.L. Syndrom und partielle 3q
Duplikation (Angaben über partielle 3q Duplikation
nach Breslau et al 1981 und Steinbach et al 1981)

	C.d.L. Syndrom	partielle 3q Duplikation
erniedrigtes Geburtsgewicht	+	-
erniedrigte Geburtslänge-u. Kopfumfang	+	-
Minderwuchs	+	*
Microcephalie	+	+
Brachycephalie	*	+
breite Augenbrauen, Synophris	+	*
weiter Intercanthalabstand	+	+
antimongoloide Lidachse	+	-
Epicanthus medialis	-	*
Ptosis, Strabismus	+	+
Microphthalmie	-	*
Glaukom, Katarakt	-	+
breite Nasenwurzel	+	+
eventrierte Nasenbodenebene	+	+
kugelige Nasenspitze	+	-
lange Integumentaloberlippe	+	+
prominenter OK-Region	*	+
hoher Gaumen	*	+
Gaumenspalte, Uvula bifida	-	+
kleines Kinn	+	+
nieder sitzende Ohren	-	+
deformierte Ohren	-	+
kurzer, breiter Hals	+	+
deformierter Thorax	-	+
reduzierte Ellbogenstreckung	*	-
kleine Hände	+	-
Syndaktylie von Fingern	-	+
Klinodaktylie V	+	+

hypoplastische Nägel	-	+
prox. ansetzender Daumen	+	-
Vierfingerfurche	+	+
schwere Mißbildungen der oberen Extrem.	*	-
Syndaktylie von Zehen	+	-
Klumpfuß	-	+
Spina bifida, Hemivertebrae	-	*
angeborene Herzfehler	*	+
Mißbildungen des Urogenitaltraktes	-	+
ektoper Hoden	*	+
häufige Krampfanfälle	-	*

+ mehr als 50% der Patienten betroffen

* zwischen 10% und 50% der Patienten betroffen

- weniger als 10% der Patienten betroffen

6.6. Genetische Beratung

6.6.1. Prognose

Die Prognose der meisten Patienten mit dem Vollbild eines C.d.L. Syndroms ist als eher ungünstig zu beschreiben. Etwa 12 Prozent der Kinder sterben innerhalb der ersten 2 Lebensjahre. Die meisten Kinder verfügen nur über einen IQ zwischen 30 und 60, und sind daher schwer behindert. Eine Sonderförderung auch der schwerbehinderten Kinder ist dringend notwendig, um ihnen zu helfen, den ihnen möglichen Entwicklungsrahmen auszufüllen.

6.6.2. Wiederholungsrisiko

Die genetische Beratungssituation ist schwierig. Auf Grund der Ergebnisse dieser Doktorarbeit halte ich es für gerechtfertigt, eine multifaktorielle Ätiologie für das C.d.L. Syndrom anzunehmen. Da davon auszugehen ist, daß Kinder mit sehr geringen Anzeichen eines C.d.L. Syndroms, besonders Kinder mit geringer Retardierung, nicht zur Veröffentlichung gelangen, glaube ich, daß das Syndrom sich in einer abgestuften kontinuierlichen Variabilität bezüglich Phänotyp und Entwicklungsmöglichkeiten manifestieren kann.

Vor der genetischen Beratung ist eine intensive und verlässliche Suche nach Mikrostigmata in der Familie der Eltern notwendig. Das Wiederholungsrisiko innerhalb einer Familie liegt nach den empirischen Zahlen von Beck (1976) zwischen 3 und 5%.

Erfahrungen über Risikounterschiede in Familien mit und ohne Mikrostigmata liegen nicht vor. Aufgrund der Erfahrungen mit anderen multifaktoriellen Leiden würden wir das Wiederholungsrisiko in Familien ohne Mikrostigmata niedrig (unter 5%) ansetzen, in Familien mit Mikrostigmata höher (5 -10%). Diese

geschätzten Zahlen beruhen jedoch nicht auf einer gesicherten empirischen Datenbasis.

Die ratsuchenden Familien müssen darauf aufmerksam gemacht werden, daß derzeit eine sichere pränatale Diagnostik der Erkrankung nicht möglich ist, und allenfalls eine intrauterine Wachstumsstörung auf das Syndrom hinweisen könnte.

Ultraschalluntersuchungen zum Ausschluß intrauteriner Wachstumsstörungen bzw. schwerer Anomalien der äußeren Körperform können angeboten werden.

7. ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Doktorarbeit wird nach einer kurzen Begriffsdefinition der Dysmorphiesyndrome und der allgemeinen genetischen Beratungsgrundlagen zunächst eine Sichtung der vor Beginn dieser Arbeit vorhandenen Literatur über das C.d.L. Syndrom für einen Zeitraum von 1916 bis 1983 vorgenommen.

In der Problematik wird die Schwierigkeit einer exakten Syndromdefinition bei diesem Krankheitsbild aufgezeigt, und die Frage nach der syndromtypischen Merkmalskombination erhoben. Ebenso wird die schwierige genetische Beratungssituation in Familien mit diesem Syndrom angesprochen.

Im Kapitel Material und Methoden wird auf die Literatursuche und die Auswertung der Literatur, besonders jedoch auf die Methode der systematischen Phänotypbeschreibung eingegangen, sowie die Methode der anthropometrischen Bestimmung von Gesichtsmaßen in groben Zügen beschrieben.

Im Ergebnisteil werden zunächst die Ergebnisse der systematischen Befunderhebung bei 236 Literaturpatienten mit Anamnese, exakter Phänotypanalyse und Photometrie dargelegt. Eine Syndromkarte mit Angabe der Häufigkeiten bestimmter Dysmorphiezeichen faßt diese Ergebnisse zusammen. Anschließend werden sämtliche Fälle mit Hinweisen auf eine familiäre Belastung zusammengestellt.

In der Diskussion werden 5 eigene Patienten mit dem Verdacht auf ein C.d.L. Syndrom anhand der erarbeiteten Syndromkarte analysiert, wobei zur Sicherheit der Zuordnung dieser Patienten Stellung genommen wird. Anschließend werden die Literaturfälle diskutiert, bei denen eine Familienbelastung vorliegt. Ein besonderes Kapitel hat die Diskussion der Fälle mit Chromosomenaberrationen und die Fälle mit "normaler Intelligenz" zum Gegenstand.

Schließlich wird am Schluß dieser Arbeit die genetische Beratungssituation angesprochen.

Aufgrund meiner Phänotyp- und Stammbaumanalysen der Literaturfälle mit Familienbelastung komme ich zu dem Schluß, daß dem C.d.L. Syndrom kein monogener Erbgang zugrundeliegt, und am ehesten von einer multifaktoriellen Ätiologie auszugehen ist. Zuverlässige Analysen von Mikrostigmata in den Familien betroffener Kinder werden notwendig sein, um in Zukunft besser gesicherte Daten über die genetische Belastung zu erhalten, die sich im Wiederholungsrisiko widerspiegelt. Da eine sichere Abgrenzung zu chromosomal bedingten Dysmorphiesyndromen im Einzelfall schwierig sein kann, sollte bei jeder phänotypischen Verdachtsdiagnose eines C.d.L. Syndroms eine Chromosomenanalyse mit hochauflösenden Bandentechniken durchgeführt werden.

8. LITERATUR

1. Aberfeld D.C., Pourfar M.: De Langes Amsterdam Dwarfs Syndrome. *Develop. Med. Child. Neurol.* 7: 35 (1965)
2. Abraham J.M., Russel A.: De Lange Syndrome: A study of nine examples. *Acta paediatr. scand.* 57: 339 (1968)
3. Allerdice P.W., Browne N., Murphy D.P.: Chromosome 3 Duplication q 21-qter, Deletion p 25-pter: Syndrome in Children of Carriers of a Pericentric Inversion inv (3) (p25 q21). *Am J. Hum. Genet.* 27: 699 (1975)
4. Andrasik F., Ollendick T.H., Turner S.M., Hughes J.R.: Single case study: Pharmacological Treatment of Aggressive Behavior and Emesis in the Cornelia de Lange Syndrome. *J. Nerv. ment. disease* 12: 764 (1979)
5. Angelis de P., Ventruto V.: Anomalie cromosomiche a un caso di sindrome di Cornelia di Lange. *Minerva Pediatrica* 28: 449 (1976)
6. Bartsocas C.S., Crawford J.D., Littlefield J.W.: Immunoglobulins in de Lange Syndrome. *Lancet* I: 733 (1968)
7. Beck B.: Familial Occurrence of Cornelia de Lange Syndrome *Acta paediatr. scand.* 63: 225 (1974)
8. Beck B., Mikkelsen M.: Chromosomes in the Cornelia de Lange Syndrome. *Human Genet.* 59: 271 (1981)

9. Beck B.: Epidemiology of Cornelia de Lange Syndrome.
Acta paediatr. scand. 65: 631 (1976)
10. Beer S., Wallis K., Czerniak P.: Two cases of de Langes Syndrome. J. Ment. Defic. Res. 12: 129 (1968)
11. Begeman G., Duggan R.: The Cornelia de Lange Syndrome.
S. Afr. med. J. 50: 1475 (1976)
12. Beratis N.G., Hsu L.Y.F., Hirschhorn K.: Familial de Lange Syndrome. Clin. Genet. 2: 170 (1971)
13. Berg J.M., Smith G.F., Ridler A.C., Mc Creary B.D., Faunch J.A., Farnham F.W., Allan M.L.: De Lange Syndrome: Report of a Case with an Unusual Karyotype. J. Med. Genet. 4: 184 (1967)
14. Berg J.M., Mc Creary B.D., Ridler A.C., Smith G.F.:
The de Lange Syndrome. Pergamon Press (1970)
15. Bishun N.P., Morton W.R.M.: Brachmann-de-Lange Syndrome.
Lancet: 439 (1965)
16. Björklof K., Brundelet P.J.: Typus Degenerativus Amstelodamensis (Cornelia-de-Lange First Syndrome).
Acta Paediat. Scand. 54: 275 (1965)
17. Borghi A., Giusti G., Bigozzi U.: Nanismo Degenerativo tipo di Amsterdam. Acta Genet. Med. (Roma) 3: 365 (1954)

18. Brachmann W.: Ein Fall von symmetrischer Monodaktylie durch Ulnadefekt, mit symmetrischer Flughautbildung in den Ellenbeugen sowie andere Abnormitäten (Zwerghaftigkeit, Halsrippen, Behaarung).
Jb. Kinderheilk. 84: 225 (1916)
19. Breslau E.J., Distèche C., Hall J.G., Thuline H., Cooper P.:
Premetaphase Chromosomes in 5 Patients with Brachmann-de Lange Syndrome. Am. J. Med. Genet. 10: 179 (1981)
20. Broholm K.A., Eeg-Olofsson O., Hall B.: An inherited chromosome aberration in a girl with signs of de Lange syndrome. Acta paediat. scand. 57: 547 (1968)
21. Bryson Y., Sakati N., Nyhan W.L., Fish C.H.: Self-mutilative Behavior in the Cornelia-de-Lange Syndrome.
Am. J. of ment. Defic. 76 (3): 319 (1971)
22. Calo S.: XY / XO mosaicism in a case of Cornelia de Lange Syndrome. Minerva Pediat. 20: 2600 (1970)
23. Carakushansky G., Berthier C.: The de Lange syndrome in one of twins. J. Med. Genet. 13 (5): 404 (1976)
24. Centerwall W.R., Pehl C.A., Merritt W.H.: Distal 3q Trisomy in an abnormal Child
Am. J. of Hum. Genet. Suppl. 28 A (1977)
25. Chiyo H.A., Kuraki Y., Matsui I., Niitsu N., Nakasome Y.:
A case of partial trisomy 3q. J. Med. genet. 13: 525 (1976)
26. Choo P.B., Bianchi G.N.: Brachmann -de-Lange Syndrome:
A report of four cases. Aust. Paediat. J. (65):
236 (1965)

27. Cicoria A.: The Brachmann-de-Lange Syndrome.
S.Afr. med. J.: 919 (1974)
28. Craig A.P., Luzzatti L.: Translocation in de Langes Syndrome. Lancet II: 445 (1965)
29. Daniel W.S., Higgins J.V.: Biochemical and Genetic Investigation of the de Lange Syndrome.
Amer. J. Dis. Child. 121: 401 (1971)
30. Dodge J.A.: De Langes Amsterdam Dwarfs Syndrome.
Develop. Med. Child Neurol. 7: 31 (1965)
31. Dubois. Dalq M.: Typus amstelodamensis (Cornelia de Lange 1933). Acta neurol Belg. 64: 370 (1964)
32. Eeg- Oloffsson O., Lindgren S.: A re-investigation of an inherited chromosome aberration in a girl with signs of de Lange Syndrome.
Acta paediat. scand. 70: 581 (1981)
33. Evans L., Vinken L., Fryns S.P.: Ocular Symptoms in Cornelia-de-Lange Syndrome. Bull. Soc. Belge Ophthalmol. 175: 34 (1974)
34. Falek A., Schmidt R., Jervis G.A.: Familial de Lange Syndrome with chromosome abnormalities.
Pediatrics 37 (1): 92 (1966)
35. Familant J.M.: Cornelia de Lange Syndrome: A second case is reported in the Negro. Clin. Pediat. 7: 411 (1968)
36. Fear C., Briggs A.: Familial partial trisomy of the long arm of chromosome 3 (3q). Arch. Dis. Child.
54 : 135 (1979)

37. Fineman R.M., Hecht F., Ablow R.C., Howard R.O., Breg W.R.:
Chromosome 3 Duplication q/Deletion p Syndrome
Pediatrics 61(4): 611 (1978)
38. Folk J.C., Genovese F.N., Biglau A.W.: Coats disease in
a patient with Cornelia de Lange Syndrome.
Am. J. Ophthal. 91: 607 (1981)
39. France N.E., Crome L., Abraham J.M.: Pathological
Features in the de Lange Syndrome
Acta paediat. scan. 58: 470 (1969)
40. Francke U., Opitz J.: Chromosome 3q duplication and the
Brachmann-de-Lange Syndrome.
J. Pediat. 95: 161 (1979)
41. Franck U.: Clinical Syndromes Associated with Partial
Duplications of Chromosomes 2 and 3: dup (2p),
Dup (2q), dup (3p), dup (3q).
Birth defects Vol. XIV Numb. 6C: 191 (1978)
42. Fraser W.I., Campbel B.M.: A study of Six Cases of de Lange
Amsterdam Dwarf Syndrome, with special Attention to
Voice, Speech and Language Characteristics.
Develop. Med. Child Neuro. 20: 189 (1978)
43. Fryns J.Pl., Eygen van M., Logghe N., van den Berghe H.:
Partial trisomy for the Long Arm of Chromosome 3
(3 (q21-qter)T) in an Newborn Child with Minor
Physical Stigmata. Hum. Genet. 40: 333 (1978)
44. Gadoth N., Lerman M., Garty B.Z., Shmuelievitz O.: Normal
intelligence in the Cornelia de Lange Syndrome.
The Johns Hopkins Medical Journal 150: 70 (1982)

45. Gärtner W.: Dysmorphiezeichen als Indikation zur Chromosomenanalyse: Dissertation (1980)
46. Gans B., Thuston J.G.: De Langes Amsterdam Dwarfs Syndrome. Develop. Med. Child Neurol. 7: 42 (1965)
47. Gellis S.S., Feingold M.: Picture of the month: Denouement and Discussion de Lange-Syndrome. Amer. J. Dis. Child : 683 (1972)
48. Gerald B., Umansky R.: The Cornelia de Lange Syndrome: Radiographic Findings. Radiology 88: 96 (1967)
49. Geudeke M., Bijlmsma J.B., de Bruijne J.L.: Chromosomenonderzoek bij typus degenerativus amstelodamensis. Maandschr. Kindergeneesk. 31: 248 (1963)
50. Gibson R.: The de Lange Syndrome: Report of Three Cases. Canad. Med. Ass. J. 91: 643 (1964)
51. Greenberg A., Coleman M.: Depressed whole Blood Serotonin Levels Associated with Behavioral Abnormalities in the de Lange Syndrome. Pediatrics 52: 720 (1973)
53. Grosse F.R., Opitz J.M.: The Brachmann-de-Lange-Syndrome, editorial comments. Gellis Yearbook of Pediatrics 1971 Series :485 (1971)
54. Halal G., Preus M.: The Hand Profile in de Lange Syndrome. Am. J. Med. Genet. 3: 317 (1979)
55. Hall B., Dahlquist A.: Enzyme Activity in de Langes Syndrome Lancet II: 1311 (1967)
56. Hall B., Dahlquist A., Beck B.: Enzyme Activity in de Langes Syndrome. Lancet II: 1317 (1968)

57. Hall B., Smith D.W.: The Cornelia de Lange Syndrome
(Continued). *Pediatrics* 47: 1091 (1971)
58. Hariga J., Kontischer L., Dantine R.: Aberrations chromo-
somiques et syndrome de Cornelia de Lange
La presse med. 76: 2107 (1968)
59. Hart Z.H., Jaslow R.I., Gomez M.R.: The de Lange Syndrome.
Amer. J. Dis. Child 109: 325 (1965)
60. Hesse B., Kirchner M.: Problematik der Zuordnung klinischer
Symptome zu Syndromen (Symptomatik des Cornelia de
Lange Syndroms).
Kinderärztl. Praxis 42(6): 263 (1974)
61. Hienz H.A.: Chromosomes in Typus degenerativus Amstelodamensis
(De Langes Syndrome). *Lancet* I. 585 (1963)
62. Hillman J.C., Hammond J., Woe O., Reiss M.: Endocrine
investigations in de Langes and Seckels Syndromes.
Am. J. Ment. Defic. 73: 30 (1968)
63. Hooft C., Lormans J., Jongbloet P.: Typus degenerativus
amstelodamensis ou syndrome de Cornelia de Lange.
Act. paediat. belg. 19: 5 (1965)
64. Huang Ch.Ch., Emanuel I., Huang Sh.W., Chen T.Y.: Two
cases of the de Lange syndrome in Chinese infants.
J. Pediat. 71: 251 (1967)
65. Jarvis G.A., Simson C.W.: De Lange syndrome.
J. Pediat. 64: 634 (1963)
66. Johnson H.G., Ekman P., Friesen W.: A behavioral Phenotype
in the de Lang Syndrome. *Pediat. Res.* 10: 843 (1976)

67. Kehnscherper M.: Angeborene Fehlbildungen und Anomalien.
11. Die Cornelia de Lang Anomalie. Med. Mschr. 20: 366
(1969)
68. Kondo I., Hirano T., Hamaguchi H., Ohira Y., Haibara S.,
Nakai H., Takita H.: A case of Trisomy 3q 21-qter
Syndrome. Hum. Genet. 46: 141 (1979)
69. Kroth H.: Cornelia de Lange - Syndrom bei Zwillingen.
Arch. Kinderheilk. 173: 273 (1965)
70. Krüger E., Witkowski R.: Cornelia de Lange Syndrom.
Kinderärztl. Prac. 34: 163 (1966)
71. Kumta N.B., Mhaiker U.: Cornelia de Lange Syndrome.
Ind. Pediat. 18: 412 (1981)
72. Kurlander G.J., De Myer W.: Roentgenology of the Brachmann-
de Lange Syndrome. Radiology 88: 101 (1967)
73. Lachman R., Funamua J., Szalay G.: Gastrointestinal
Abnormalities in the Cornelia de Lange Syndrome.
The Mt. Sinai J. of Med. 48(3): 236 (1981)
74. Lacourt G.C., Arendt J., Cox J., Beguin F.: Microcephalic
dwarfism with associated low amniotic fluid - 5- hydroxy-
indole-3-acetic acid (5HIAA). Report of a case of
Cornelia de Lange Syndrome.
Helv. paediat. Acta 32: 149 (1977)
75. Lange de C.: Sur un type nouveau de degeneration (Typus
amstelodamensis). Arch. Med. Enf. 36: 713 (1933)
76. Lange de C.: Nouvelle observation du "Typus Amstelodamensis"
et examen anatome-pathologique de ce type.
Arch. med. enf. 41: 193 (1938)

77. Laurence K.M., Ishmael J.: Chromosomes in Typus Degenerativus Amstelodamensis (De Langes Syndrome). Lancet I: 1426 (1963)
78. Lee F.A., Kenny F.M.: Skeletal changes in the Cornelia de Lange Syndrome. Amer. J. Roentgenol 100: 27 (1967)
79. Lee F.A.: Generalized Overconstriction of Long Bones and unilateral Kirners Deformity in a de Lange Dwarf. Amer. J. Dis. Child 116: 599 (1968)
80. Leiber B., Olbrich G.: Die klinischen Syndrome. Urban und Schwarzenberg München - Wien - Baltimore (1983)
81. Lieber E., Glaser J.H., Jhaveri R.: Brachmann-de- Lange Syndrome: Report of 2 cases in a sibship. Amer. J. Dis. Child 125: 717 (1973)
82. Lisker R., Sigman B.: Chromosomes in de Langes Syndrome. Lancet II: 551 (1966)
83. Mc Arthur. R.G., Edwards J.H.: De Lange Syndrome: Report of 20 cases. Canad. med. Ass. J. 96: 1185 (1967)
84. Mc Donald D.M.: Cornelia de Lange Syndrome. Br. J. Derm. 95 Suppl. 24: 37 (1976)
85. Mc Intire M.X., Eisen J.D.: The Cornelia de Lange Syndrome- a case report with mild mental retardation. Am. J. ment. Def. 70: 438 (1965)
86. Mc Kusick V.A.: Mendelian inheritance in man. Catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive and X-linked phenotypes (1978; 1983)

87. Merikangas J.R., Merikangas K., Katz S., Pau S.: Chromosome banding Study of the Cornelia de Lange Syndrome.
Hum. Genet. 39: 217 (1977)
88. Milot J., Demay F.: Ocular anomalies in de Lange Syndrome.
Am. J. Ophthalmol. 74: 394 (1972)
89. Moore M.V.: Speech, Hearing and Language in de Lange Syndrome.
J. Speech Hearing Disorders 35 (1): 66 (1970)
90. Motl M.L., Opitz J.M.: Studies of Malformation Syndromes
XXVA. Phenotypic and Genetic Studies of the Brachmann
de Lange Syndrome. Hum. Hered. 21 : 1 (1971)
91. Murken J.P., Cleve H.: Humangenetik. Enke Verlag Stuttgart
(1979)
92. Neu R.L., Bartow M.J., Gardner C.I.: A case of 46 XY
t (3q-,14q+)mat. Clin. Genet. 4: 158 (1973)
93. Neuhäuser G., Opitz J.M.: Mißbildungs-Retardierungssyndrome;
Definition und Einteilung.
Zschr. Kinder-und Jugendpsychiatrie 3: 265 (1975)
94. Nicholson D.H., Goldberg M.F.: Ocular Abnormalities in the
de Lange Syndrome. Arch. Ophthal. 76: 214 (1966)
95. Noe O.: Amsterdam Dwarfs: four cases of typus degenerativus
amstelodamensis. Clin. Pediat. 3(91): 641 (1964)
96. Noe O., Hammond J.: De Langes Amsterdam Dwarfism: case
report and etiological considerations.
Am. J. ment. Defic. 71: 994 (1967)
97. Ohrt B., Tympner K.D., Weinmann H.: Das Cornelia-de- Lange
Syndrom. Arch. Kinderheilk. 175: 54 (1967)

98. Opitz J.M., Segal A.T., Lehrke R., Nadler H.: Brachmann-de Lange Syndrome. Lancet II: 1019 (1964)
99. Opitz J.M., Segal A.T., Lehrke R.L., Nadler H.L.: The etiology of the Brachmann-de Lange Syndrome. Birth defects reprint series. The National Foundation March of Dimes, New York, February 1965
100. Ott E.M.: Nicht-chromosomale Dysmorphiesyndrome: Klinik und Genetik des Williams-Beuren-Syndroms. Dissertation (1985)
101. Pashayan H., Levy E.P., Fraser F.C.: Can the de Lange Syndrome Always be Diagnosed at Birth? Pediatrics 46: 940 (1970)
102. Pashayan H., Whelan D., Guttman S., Fraser F.C.: Variability of the de Lange syndrome: Report of 3 cases and genetic analyses of 54 families. J. Pediat. 75: 853 (1969)
103. Pashayan H., Fraser F.C., Prnzansky S.: Variable limb Malformations in the Brachmann-de-Lange Syndrome. Birth Defects Orig. Art. Ser. XI(5): 147 (1975)
104. Passarge E., Mecke S., Altrogge H.C.: Cornelia de Lange Syndrome: Evolution of the Phenotype. Pediatrics 48: 833 (1971)
105. Payne H.W., Maeda W.K.: The Cornelia de Lange Syndrome. Canad. Med. Ass. J. 93: 577 (1965)

106. Pearce P.M., Pitt D.B.: Six cases of De Langes Syndrome.
Parental consanguinity in two. Med. J. Aust. 1: 502
(1967)
107. Pelc S., Bollaert A., Cremer N.: A propos du typus degenerativus Amstelodamensis. Ann. Radiol 12: 903 (1969)
108. Ptacek L.J., Opitz J.M., Smith D.W., Gerritsen T., Waisman H.A.: The Cornelia de Lange syndrome.
J. Pediat. 63: 1000 (1963)
109. Rechlin R.: Cornelia de Lange Syndrom mit subakuter Glomerulonephritis.
Kinderärztl. Prax. 9: 405 (1967)
110. Richter H.: Drei neue Beobachtungen des Cornelia de Lange Syndroms (Typus degenerativus Amstelodamensis).
Arch. Kinderheilk. 164: 249 (1961)
111. Riemann A.: Praktisch wichtige Dysplasiesyndrome:
Cornelia de Lange Syndrom. Paediat. Prax. 22: 513 (1980)
112. Rodewald A., Zankl H.: Hautleistenfibel
G. Fischer Verlag (1981)
113. Rosenfeld W., Verma R.S., Jhaveri R.C., Estrada R.,
Evans H., Sosik H.: Duplication 3q: Severe Manifestation
in an Infant with Duplication of a Short Segment of
3q. Am. J. of Med. Genet. 10: 187 (1981)
114. Rosenkranz A., Bayer H.: Klinik und Röntgenologie des
Cornelia de Lange Syndroms. Paediat. Pädol 3: 53 (1967)

115. Salazar D., Rosenfeld W., Verma R.S., Jhaveri R., Dosik H.:
Partial Trisomy of Chromosome 3 (3q12-qter) owing to
3q/18p Translocation. *Am. J. Dis. Child* 133 : 1006
(1979)
116. Salazar F.N.: Dermatological Manifestations of the
Cornelia de Lange Syndrome. *Arch. Derm.* 94: 38 (1966)
117. Salmi A.M., Hakulinen A.: A case of Cornelia de Lange
Syndrome. *Acta paediat. scand. Suppl.* 159: 130 (1965)
118. Schaumann B., Alter M.: Dermatoglyphics in medical disorder.
Springer Verlag N.Y. (1976)
119. Schimanek P.: Anthropologische und anthropometrische De-
finition von Dysmorphiezeichen als Grundlage der
Diagnostik von Dysmorphiesyndromen. Dissertation
(im Druck)
120. Schinzel A.: Catalogue of unbalanced chromosome aberrations
in man. Walter de Gruyter Verlag Berlin - New York
(1984)
121. Schlesinger B., Clayton B., Bodian M., Jones K.V.:
Typus degenerativus Amstelodamensis.
Arch. Dis. Childh. 38: 349 (1963)
122. Schöneberg H.: über den Status degenerativus Amstelodamensis.
Msschr. Kinderheilk. 109: 338 (1961)
123. Schuster D.S., Johnson S.A.M.: Cutaneous Manifestations
of the Cornelia de Lange Syndrome. *Arch. Derm.* 93:
702 (1966)

124. Schwanitz G., Schmid R.D., Grosse G., Grohn-Liebe E.:
Translocation familiale 3/22 MAT avec trisomie
partielle 3q. J. Genet. hum. 25(2): 141 (1977)
125. Sciorra L.J., Bahug K., Lee M.: Trisomy in the Distal
End of the Long Arm of Chromosome 3. Am. J. Dis. Child:
133: 727 (1979)
126. Scully C.: The de Lange Syndrome.
J. Oral Med. 35(2): 32 (1980)
127. Shear C.S., Nyhan W.L., Kirman B.H., Stern J.: Self-
mutilative behavior as a feature of the de Lange
Syndrome. J. Pediat. 78: 506 (1971)
128. Silber H.H.: The de Lange Syndrome: Typus Amstelodamensis.
Am. J. Dis. Child 108: 523 (1964)
129. Singh N.N., Pulman R.M.: Self-Injury in the de Lange
Syndrome. J. Ment. Defic. Res. 23: 79 (1979)
130. Smith G.F.: A study of the dermatoglyphes in the de Lange
Syndrome. J. Ment. Defic. Res. 10: 24 (1966)
131. Smith G.F., Justice P., Hsia D.Y.Y.: Blood Enzymes in the
de Lange Syndrome. J. Med. Genet. 9: 172 (1972)
132. Smithells R.W.: De Langes Amsterdam Dwarfs Syndrome.
Develop. Med. Child Neurol. 7: 27 (1965)
133. Sod R., Giorgiutti E., Matayoshi T., Gelaman de Kohou Z.,
Munoz E.: Familial transmission of a 3q/22p Translocation
with partial trisomy of chromosome 3 in the propositus.
J. Genet. hum. 26 (2). 173 (1978)

134. Steinbach P., Adkins W.N., Caspar J.H., Dumars. K.W.,
Gebauer J., Gilbert E.F., Greimm T., Habedank M.,
Hansmann I., Hermann J., Kaveggia E.G., Langenbeck U.,
Meisner L.F., Najafzadeh T.M., Opitz J.M., Palmer C.G.,
Peters H.H., Scholz W., Tavares A.S., Wiedeking C.:
The Dup (3q) Syndrome. *Am. J. med. Genet.* 10: 159 (1981)
135. Stengel-Rutkowski S., Murken J.D., Pilar V., Dutrillaux
B., Rodewald A., Goebel R., Bassermann R.: New
Chromosomal Dysmorphic Syndromes: 3. Partial Trisomy 3q.
Eur. J. Pediat. 130: 111 (1979)
136. Stengel-Rutkowski S., Schimanek P., Wernheimer A.:
Anthropometric definitions of dysmorphic facial signs.
Hum. Genet. 67: 272 (1984)
137. Stengel-Rutkowski S., Schimanek P.: Chromosomale und
nicht-chromosomale Dysmorphiesyndrome. Enke-Verlag (1985)
138. Stevenson R.E., Scott J.C.I.: Discordance for Cornelia
de Lange syndrome in twins.
J. Med. Genet. 13(5): 402 (1976)
139. Summit R.L.: Familial 2/3 Translocation.
Am. J. Hum. Genet. 18(2): 172 (1966)
140. Thuneberg P.: Cornelia de Lange Syndrome.
Acta paediat. scand. 56: 114 (1967)
141. Tirlea N.: Typus degenerativus amstelodamensis with
chromosome aberration. *Pediatric* 25: 73 (1970)
142. Vall J.: Cornelia de Lange Syndrome.
Med. J. Aust. 1: 335 (1978)

LEBENS LAUF

Name: Irina Lämmer-Skarke

Geburtsdatum: 05.10.55

Geburtsort: Hindelang/Oberallgäu

Eltern: Herbert Lämmer, Dipl.-Ingenieur
Anni Lämmer, geb. Feuser, Hausfrau

Familienstand: verheiratet seit 28.12.1984 mit
Detlev Skarke

Schulbesuch: 1962 - 1966 Volksschule Sonthofen
1966 - 1975 Gymnasium Oberstdorf

Berufsausbildung: 1975 - 1977 Ausbildung zur RTA an der
Städt. Lehranstalt f. med.-techn.
Assistentinnen in Kempten /Oberallgäu

Berufstätigkeit: 1978 - 1980 RTA im Institut f. Röntgen-
diagnostik d. Klinikum rechts d. Isar der
TU München

Studium: SS 1980 - FU Berlin
WS 80/81 - WS 85/86 - LMU München
Studium der Humanmedizin

Ärztliche Prüfung: 06. 05. 1986

Approbation: 11. 06. 1986

Arbeitsverhältnis: seit 01. 08. 1986 als Assistenzärztin in der
radiolog. Abteilung des Kreiskrankenhauses
Erding

